

ANNEE 1975

N°
31

Bernard CUNNINGTON

LES HEREDO-DEGENERESCENCES SPINO-CEREBELLEUSES

(A PROPOS DE 4 OBSERVATIONS)

THESE

POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE
(Diplôme d'Etat

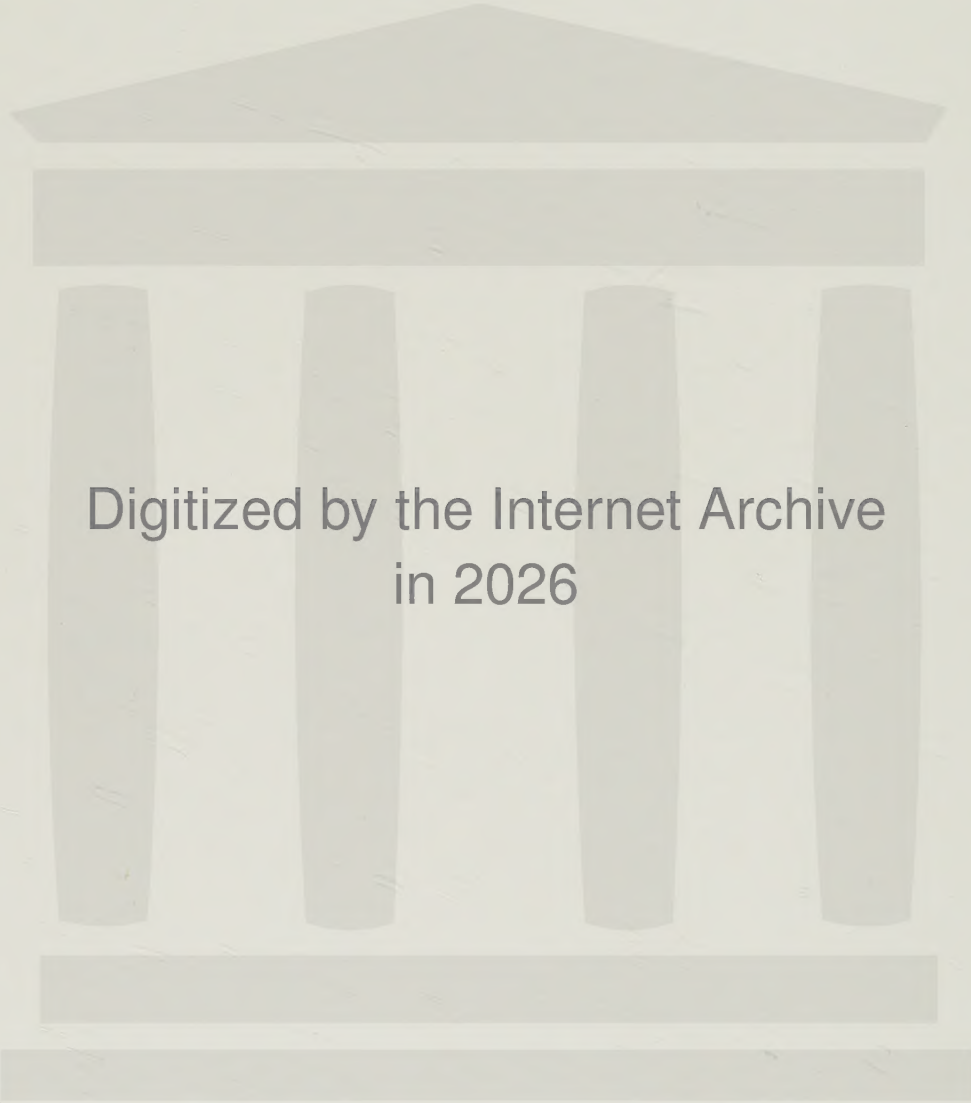
PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT

LE 24 AVRIL 1975

JURY

Président : M. le Professeur J.P. MIZON

Juges : M. le Professeur G. PERDU
: M. le Professeur M. LAUDE
: M. le Professeur Ag. F. GENTIT



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41545930_0005

ANNEE 1975

N°

Bernard CUNNINGTON

LES HEREDO-DEGENERESCENCES SPINO-CEREBELLEUSES

(A PROPOS DE 4 OBSERVATIONS)

THESE

POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE
(Diplôme d'Etat)

PRESENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT

LE 24 AVRIL 1975

JURY

Président : M. le Professeur J.P. MIZON

Juges : M. le Professeur G. PERDU
: M. le Professeur M. LAUDE
: M. le Professeur Ag. F. GENTIT

Bernard CUNNINGTON

LES HEREDO-DEGENERESCENCES SPINO-CEREBELLEUSES

(A PROPOS DE 4 OBSERVATIONS)



THÈSE

POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement

LE 24 AVRIL 1912

JURY

Président : M. le Professeur J. R. NIXON
Juges : M. le Professeur G. PEROU
M. le Professeur M. LAURE
M. le Professeur A. F. GENTIL

A ma FEMME, MICHELE

dont l'amour a toujours été un réconfort et un soutien et dont l'aide m'a été précieuse; en témoignage de ma profonde Affection et de mon AMOUR.

A ma FILLE, ALEXANDRA

dont la naissance fut un atout supplémentaire à mon bonheur.

A mes Parents

qui m'ont permis la réalisation de ces études et dont je suis le débiteur. Qu'ils trouvent ici une faible récompense à leur gentillesse et un pâle témoignage de mon affection et de mon respect.

A mes BEAUX-PARENTS

qui m'ont toujours aidé et encouragé. Qu'ils
trouvent ici le reflet de ma respectueuse
affection.

A ma SOEUR, à mon FRERE

A ma BELLE-SOEUR, à mes BEAUX-FRERES

A toute ma FAMILLE

A mes AMIS.

A notre Président de Thèse

Monsieur le Professeur J.P. MIZON

Professeur titulaire à titre personnel de Thérapeutique

Médecin des Hôpitaux, Chef de Service

Chevalier de l'Ordre des Palmes Académiques

Votre enseignement, votre sens clinique,
votre bonté nous ont profondément marqué.

Votre exemple restera à jamais gravé dans
notre mémoire.

Vous avez accepté de présider cette thèse,
nous vous en remercions et vous prions de
trouver ici l'assurance de notre reconnais-
sance et de notre profond respect.

A nos JUGES :

Monsieur le Professeur G. PERDU

Doyen honoraire de la Faculté de Médecine

Professeur d'Anatomie

Chirurgien des Hôpitaux, Chef de Service

Officier de la Légion d'Honneur

Officier de l'Ordre du Mérite

Commandeur de l'Ordre des Palmes Académiques

Nous vous avons toujours considéré comme un père pour l'étudiant. Vous nous faites l'Honneur de juger ce travail, soyez en remercié. Nous vous prions de croire en l'assurance de notre profonde gratitude et de notre respect.

Monsieur le Professeur M. LAUDE

Professeur à titre personnel d'Anatomie

Vous nous avez prodigué un enseignement de qualité. Vous avez accepté de juger ce travail, soyez assuré de nos remerciements et de notre gratitude.

Monsieur le Professeur F. GENTIT

Maître de Conférence Agrégé de Médecine Interne

Médecin des Hôpitaux,

Vous nous avez toujours réservé un accueil chaleureux et vous nous avez toujours aimablement conseillé. Nous vous remercions de juger ce travail, nouvelle preuve de votre attention à notre égard, et vous assurons de notre respectueuse gratitude.

A tous nos Maîtres de la Faculté et des Hôpitaux

En remerciement pour leur Enseignement.

A V A N T - P R O P O S .

Le sujet de cette thèse n'est pas neuf. Voilà en effet plus d'un siècle qu'un neurologiste allemand; Nicolas FRIEDREICH, a décrit une ataxie héréditaire. Depuis cette date, de nombreux travaux ont été publiés signalant la découverte de nouvelles affections se rapprochant plus ou moins de celle décrite par FRIEDREICH. Des divergences sont intervenues pour la détermination des affections entrant dans le cadre des hérédo-dégénérescences spino-cérébelleuses. Malgré cela, la classification adoptée en France est celle proposée par P. MOLLARET en 1929, dans laquelle il faisait entrer la maladie de FRIEDREICH, l'hérédo-ataxie de Pierre Marie, la dystasie aréflexique héréditaire de ROUSSY et LEVY et la paraplégie spasmodique familiale de STRUMPELL et LORRAIN.

Malgré les différents travaux tendant à faire éclater ce cadre des hérédo-dégénérescences spino-cérébelleuses, nous conserverons cette classification, d'autant que les études génétiques et anatomiques n'ont pas apporté les éléments d'une classification plus rationnelle.

Bien qu'elles soient différentes sur le plan symptomatologique, ce qui fait l'unité des affections regroupées dans cette classification, c'est, en dehors de leur caractère héréditaire, l'atrophie dans la moelle, des voies cérébelleuses, sensitives et pyramidales. La différence symptomatique vient du fait que cette atrophie se produit à des degrés divers.

Avant d'aborder l'étude analytique des quatre affections envisagées, il nous a paru intéressant, après un bref historique, des hérédo-dégénérescences spino-cérébelleuses de rapporter quatre observations que nous avons pu étudier dans le service.

S O M M A I R E.

S O M M A I R E.

HISTORIQUE.....p. 5

OBSERVATIONS.....p. 9

ETUDE CLINIQUE DES DIFFERENTES AFFECTIONS.....p.17

I. DEFINITION.....p.17

II. LA MALADIE DE FRIEDREICH.....p.18

1. Etiologie. Fréquence. Age de début.

2. Anatomie pathologique.

3. Symptomatologie :

a) le syndrome neurologique :

- le syndrome cérébelleux

- le syndrome cordonal postérieur

- l'atteinte pyramidale

- les autres symptômes neurologiques:

. les atteintes cochléo-vestibulaires

. les troubles oculaires

. les troubles cérébraux

b) le syndrome dysmorphique : les déformations.

c) les troubles viscéraux et endocriniens.

4. Evolution générale.

5. Les formes cliniques.

III. L'HEREDO-ATAXIE DE PIERRE MARIE.....p.35

1. Etiologie. Fréquence. Age de début.

2. Anatomie pathologique.

3. Symptômatologie.

a) les signes neurologiques :

- le syndrome cérébelleux

- le syndrome pyramidal

- le syndrome sensitif

- les manifestations cochléo-vestibulaires

- les manifestations ophtalmologiques

b) le syndrome dysmorphique

c) les manifestations viscérales.

4. Evolution.

IV. LA PARAPLEGIE SPASMODIQUE FAMILIALE DE STRUMPELL-LORRAIN..p.42

1. Etiologie. Fréquence. Age de début.

2. Anatomie pathologique

3. Symptômatologie :

a) les signes neurologiques :

- le syndrome pyramidal

- le syndrome cérébelleux

- le syndrome ophtalmologique

b) le syndrome dysmorphique.

4. Evolution.

V. LA DYSTASIE AREFLEXIQUE HEREDITAIRE DE ROUSSY ET LEVY.....p.46

1. Etiologie. Fréquence. Age de début.

2. Anatomie pathologique

3. Symptômatologie.

- les signes neurologiques.

- le syndrome dysmorphique.

VI. LE DIAGNOSTIC.....p.49

I. Le diagnostic positif.

- a) la clinique.
 - arguments cliniques.
 - arguments héréditaires.
 - b) les examens para-cliniques.
2. Le diagnostic différentiel :
- a) le caractère héréditaire ou familial est inconnu :
 - sclérose combinée
 - sclérose en plaques
 - compression médullaire
 - tumeurs de la fosse postérieure.
 - anomalies de charnière.
 - b) le caractère héréditaire ou familial est connu :
 - l'amyotrophie de CHARCOT - MARIE - TOOTH
 - l'atrophie olivo-ponto-cérébelleuse de DEJERINE-THOMAS.
 - la maladie de REFSUM.

LE TRAITEMENT.....p.59

CONCLUSION.....p.60

A. HISTORIQUE

H I S T O R I Q U E.

Les hérédo-dégénérescences spino-cérébelleuses ont été isolées il y a une centaine d'années. Nicolas FRIEDREICH (57) le neurologue de Heidelberg, en une série de travaux échelonnés de 1861 à 1876 et continués par son élève SCHULTZE, décrit une ataxie héréditaire débutant dans l'enfance et aboutissant à l'état grabataire; elle se caractérise cliniquement par des troubles de la coordination prédominant aux membres inférieurs et par des troubles discrets de la sensibilité. Sur le plan anatomique, sa caractéristique est la dégénérescence des cordons postérieurs, des voies cérébelleuses, des colonnes de CLARKE de la moelle épinière et une atteinte minime du cervelet.

Au début, cette nouvelle entité est difficilement admise. Ainsi CARRE rapporte ses cas familiaux au tabès récemment isolé. Puis les observations se multiplient (une soixantaine de familles en 1890). Les signes et les lésions diffèrent d'une famille à l'autre, ce qui fait dire à Pierre MARIE en 1892 : "CHAQUE FAMILLE INTERPRETE POUR AINSI DIRE LA MALADIE DE FRIEDREICH A SA FAÇON".

Les formes à début tardif ont une symptomatologie spéciale. LADAME les exclut de la maladie de FRIEDREICH. En 1893, Pierre MARIE groupe les observations de FRAZER, NONNE, Sanger BROWN (28), KLIPPEL et DURANTE : ce qui les réunit, c'est un début tardif par une marche instable, l'atteinte secondaire des membres supérieurs, les troubles de la parole et de la vision ainsi que des troubles spastiques discrets. Considérant que l'atteinte cérébelleuse y est importante, Pierre MARIE donne à cette nouvelle entité le nom d'hérédo-ataxie cérébelleuse. Son hypothèse anatomique y est rapidement infirmée : les vérifications des cas de BROWN, KLIPPEL et DURANTE, montrent des lésions surtout médullaires; des formes typiques de maladie de FRIEDREICH révèlent, par contre, une atrophie cérébelleuse. P. MARIE est le seul à ne pas parler de sa maladie. Pendant un demi-siècle, les neurologistes de tous pays discutent de la parenté, de l'iden-

Cependant, d'autres syndrômes hérédo-dégénératifs sont isolés : paraplégie spastique par STRUMPELL, atrophies cérébelleuses familiales. RAYMOND, BING et JENDRASIK proposent de considérer toutes ces maladies comme des variantes topographiques d'un même processus. Le groupe des paraplégies spastiques familiales a été démembré après la publication de nombreux cas révélant tantôt des lésions analogues à celles des hérédo-ataxies (ACHARD - BERTRAND - ESCALIER I.), tantôt des lésions à prédominances pyramidales et tantôt des lésions pyramidales pures. (BICKERSTAFF I7 et SCHWARTZ I24).

En 1926, ROUSSY et Mlle LEVY isolaient la dystasie aréflexique héréditaire.

Depuis un siècle, plusieurs centaines de familles ont été observées et de nombreuses vérifications anatomiques ont porté sur l'ensemble du névraxe. Malgré la richesse du matériel et la précision des données histologiques, les problèmes cliniques et nosologiques restent les mêmes qu'en 1880.

Le problème des relations anatomo-cliniques n'a été qu'imparfaitement résolu. L'étiquette anatomique donnée au syndrôme hérédo-dégénératif parfois ne coïncide pas avec ce que montre l'autopsie. L. VAN BOGAERT a souvent insisté sur le rôle du mode évolutif, de l'âge de début, de l'ordre d'atteinte des différents systèmes neuronaux, c'est-à-dire faisceaux, dans la traduction clinique des lésions.

Le problème nosologique, quant à lui, dérive de la variabilité des systèmes atteints qui est plus grande encore qu'on ne l'imaginait jadis. De plus, de nouvelles parentés morbides ont été discutées, du fait de la découverte d'analogies avec des syndrômes déjà décrits ou de leur association. Ainsi, les lésions médullaires et sus-médullaires de la maladie de CHARCOT - MARIE se sont parfois révélées analogues à celles de la maladie de FRIEDREICH (GUILLAIN, BERTAND et ZITON); ailleurs, la coexistence d'hérédo-ataxie avec amyotrophie a été soulignée, l'une ou l'autre des lésions s'extériorisant la première. L. VAN BOGAERT et L. RADERMECKER ont montré des

analogies avec certaines scléroses latérales amyotrophiques familiales ou avec les syndrômes tardifs de type WERDNIG - HOFFMANN.

Le chapitre des atrophies spino-cérébelleuses a été profondément remanié. Si, dans les observations de maladie de FRIEDREICH ou de Pierre MARIE, les voies afférentes du cervelet, son cortex, les noyaux et voies efférentes peuvent être lésés sans qu'il y ait prédominance nette sur un des systèmes, de nombreux cas révélaient une prédominance systématisée. En reprenant l'étude des cas vérifiés, J.G. GREENFIELD (63), à la suite des classifications de ZULCH, aboutit à la description suivante :

- Le type A ou "MENZEL" (103) dans lequel les voies afférentes ponto-olivaires dégénèrent comme les voies spino-cérébelleuses. L'atteinte des protoneurones moteurs du bulbe entraînent parfois une dysarthrie et une dysphagie importantes.
- Le type B ou "HOLMES" (79) est une atrophie cérébelleuse corticale familiale où les dégénérescences spino-cérébelleuses sont plus rares.

Ramsay HUNT (82), en 1914, avait isolé la dyssynergie cérébelleuse myoclonique liée à la dégénérescence du noyau dentelé et de ses fibres. De nombreuses observations ont montré la fréquence de son association aux hérédos-ataxies.

Depuis vingt ans, des formes hautes, distinctes des formes classiques, ont été décrites.

L'atteinte des protoneurones moteurs et sensitifs du tronc cérébral était le fait essentiel des cas observés par LELONG, BERTRAND et LEREBoullet (95). La fréquence des atrophies optiques, des rétinites et des cataractes a été précisée par FRANCESCHETTI et KLEIN (55), ANDRE - VAN LEEUWEN (5) et L. VAN BOGAERT en 1948.

Des formes très diffuses, associant paralysies et atrophies, troubles sensitifs, cérébelleux, extra-pyramidaux et mentaux ont été rapportées par BENARD et COLL., VERHAART, VAN BOGAERT, DAVID et COLL. ...

Les études généalogiques dont certaines remontent au XVIème siècle avec la tare morbide, ont poussé les généticiens à distinguer nettement les maladies. Selon BELL et CARMICHAEL, LEERS et SHOLZ, la maladie de FRIEDREICH serait transmise de façon récessive et la maladie de Pierre MARIE de façon dominante. POPOFF avait observé que, dans de rares familles, la maladie semblait liée au sexe. Plus récemment, M.H.K. SHOKEIR (125) a décrit la forme liée au sexe dont il a eu l'occasion d'étudier seize cas dans trois familles indépendantes. Les manifestations cliniques sont celles de l'hérédo-ataxie cérébelleuse de Pierre MARIE. Le mode de transmission est évident à l'examen des arbres généalogiques : Les garçons sont atteints et les malades tirent leurs liens de parenté entre eux par les femmes. La seule exception apparente concerne une fille atteinte de la maladie, mais elle avait tous les signes d'un syndrome de TURNER, confirmé par l'examen de son caryotype 45 X. Il s'agit donc bien d'un mode d'hérédité récessif lié au sexe.

Dans les formes très tardives, le caractère familial n'est pas toujours évident. Certaines dégénérescences sporadiques sont cliniquement très voisines et anatomiquement indiscernables des maladies familiales. Cela se voit dans les processus cryptogénétiques et aussi dans des processus de cause exogène connue, carence, neuropathie néoplasique. Un même facteur dysmétabolique est peut-être en cause. J.G. GREENFIELD a montré la difficulté de ce problème au sujet des myélopathies et des atrophies cérébelleuses corticales ou centripètes. VERHAART l'a étudié au sujet des formes diffuses.

B. O B S E R V A T I O N S

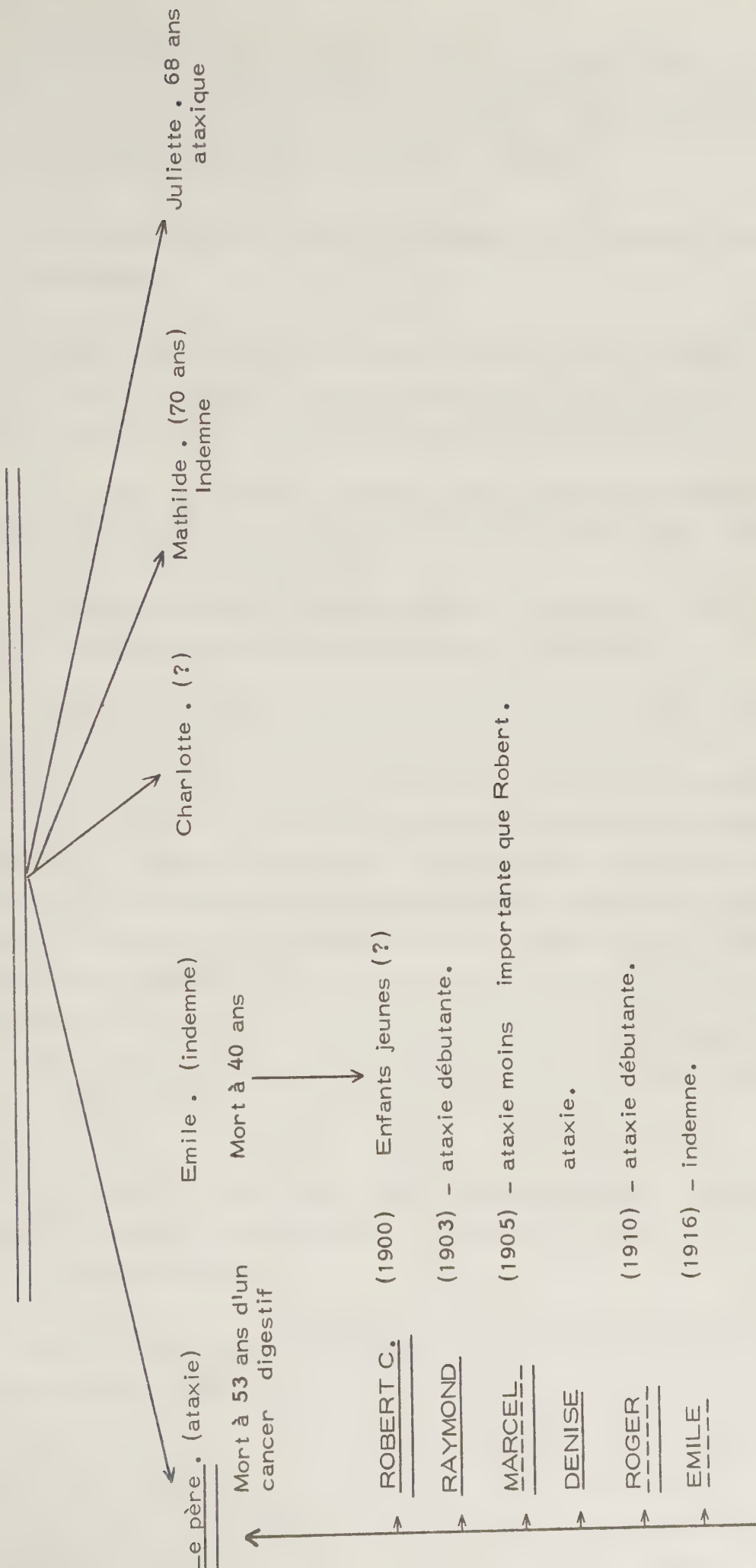
O B S E R V A T I O N N° I

C... Robert, âgé de 64 ans, a été hospitalisé le 19.X.1964 pour des troubles moteurs importants des membres inférieurs évoluant depuis 20 ans.

A l'âge de 16 ans, ce malade a présenté une méningite cérébro-spinale qui avait entraîné une hémiplégie droite, et c'est en 1944, après une existence tout-à-fait normale, qu'il se plaint de douleurs au niveau des membres inférieurs; ces douleurs sont localisées à la face antérieure des cuisses dans sa moitié inférieure, des genoux, des jambes et de la région dorsale des pieds. Elles sont bilatérales et symétriques, augmentées par la fatigue, estompées par le repos et le décubitus. Elles sont ressenties comme des fourmillements et surviennent de façon discontinue. Depuis vingt ans, elles ne cessent de progresser et s'accompagnent d'un tremblement généralisé. Du fait de ces douleurs, la marche est quasi impossible et habituellement le malade se tient à genoux.

L'anamnèse permet de mettre en évidence des troubles sensiblement identiques chez de nombreux parents de ce malade dont voici résumé l'arbre généalogique, en y mentionnant les parents atteints.

Le grand-père porteur de troubles moteurs



A l'entrée dans le service, on est frappé par l'état général médiocre de ce malade, apyrétique mais très amaigri et anorectique depuis un mois environ. Son psychisme quelque peu altéré entraîna une interprétation parfois difficile des examens.

L'examen clinique met en évidence des troubles neurologiques variés et nombreux.

- L'étude de la motricité montre une station debout et une marche sans appui impossibles. La force musculaire segmentaire est diminuée aux quatre membres avec une prédominance nette du côté droit.

- Les réflexes ostéo-tendineux sont abolis aux membres inférieurs. Les réflexes tricipital et stylo-radial sont diminués.

- Le réflexe cutané plantaire est en extension. Ces trois ordres de signes objectivent une atteinte pyramidale.

- L'étude de la sensibilité fait apparaître des troubles de la sensibilité objective superficielle et profonde.

A l'exploration au doigt, on note une diminution de la sensibilité tactile protopathique au niveau des membres inférieurs tandis qu'elle est normale aux membres supérieurs. La pression des testicules met en évidence une hypoesthésie, la sensibilité thermique est également perturbée. L'étude du sens des positions segmentaires révèle une diminution de la sensibilité profonde au niveau du membre inférieur gauche et une abolition de cette sensibilité au membre droit. Ceci est également confirmé par l'exploration de la pallesthésie qui est diminuée au-dessous des crêtes iliaques avec une prédominance droite..

Les signes cérébelleux sont représentés par une dysmétrie au niveau des membres inférieurs à l'épreuve du talon sur le genou et par une adiadicocinésie.

On note également la présence de troubles sphinctériens avec incontinence urinaire.

Le reste de l'examen somatique met en évidence des troubles cardio-vasculaires sous la forme d'un rythme cardiaque régulier à cent pulsations par minute entrecoupé de bouffées d'extra-systoles, ainsi qu'un souffle systolique de pointe. La tension artérielle est à 16/7. Par ailleurs, l'examen clinique se révèle négatif.

Sur le plan biologique, il faut noter une anémie à 3.740.000 globules rouges par MM^3 avec un hématoците à 35 % et un taux d'hémoglobine à 74 %. La vitesse de sédimentation est augmentée à 17/42. La glycémie, à jeun, est à 1,16 gramme par litre. Le reste de l'examen biologique standard est normal, de même que la sérologie.

L'examen ophtalmologique est normal et la ponction lombaire a donné les résultats suivants :

- 2 éléments par MM^3 (lymphocytes)
- albuminorachie : 0,15 g./l.
- glucorachie : 0,53 g./l.
- chlorurorachie : 7,20 g./l.
- bactériologie et sérologie négatives.

Des radiographies ont été pratiquées. Sur le plan thoracique, elles révèlent une cardiomégalie avec un débord droit marqué et un déroulement de la crosse aortique. Les radiographies du rachis montrent une cervicarthrose à prédominance C_5 - C_6 ainsi qu'une modification dégénérative lombaire très importante avec légère inflexion rachidienne vers la gauche. Quant aux radiographies du crâne, elles sont normales.

En conclusion, chez ce malade de 64 ans, présentant un syndrome pyramidal, un syndrome cérébelleux, un syndrome cordonal postérieur, un syndrome cardio-vasculaire et dysmorphique et devant la présence de cas cliniques analogues dans la famille, le diagnostic de maladie de FRIEDREICH a été porté.

O B S E R V A T I O N N° 2.

Madame G... Agnès, âgée de 52 ans, a été hospitalisée le 27.XI.1972 pour des troubles moteurs à topographie hémiplégique gauche apparus depuis quatre ans et qui s'aggravent progressivement.

On ne relève aucun antécédent particulier, si ce n'est que cette malade est la mère de deux enfants nés prématurés à sept mois et demi de grossesse, dont l'un est décédé accidentellement et l'autre a présenté une poliomyélite à l'âge de 18 mois, guérie sans séquelles. Cet enfant, âgé de 23 ans, présente depuis peu des troubles de la marche ainsi qu'un pied creux bilatéral, prédominant cependant à droite. Madame G... a neuf frères et soeurs dont l'une a été hospitalisée il y a sept ans pour des troubles analogues.

Les troubles ressentis par Mme G... ont débuté progressivement sous la forme d'une raideur avec des sensations de lourdeurs dans le membre inférieur gauche, ainsi que par des paresthésies décrites comme "l'impression de courant électrique traversant tout le corps et survenant lors de traumatismes minimes". Malgré les diverses thérapeutiques utilisées, les troubles se sont peu à peu aggravés, ce qui a motivé l'hospitalisation.

A l'entrée dans le service, l'état général de la malade est tout-à-fait satisfaisant. On est cependant frappé par sa démarche fort difficile. La force musculaire segmentaire est diminuée au membre inférieur gauche et l'épreuve de MINGAZZINI objective un déficit moteur bilatéral, prédominant cependant à gauche. Les réflexes ostéo-tendineux sont vifs et symétriques aux membres supérieurs. Aux membres inférieurs, on note en outre une extension de la zone réflexogène à gauche. D'autres signes d'atteinte pyramidale existent, sous la forme d'une trépidation épileptoïde des pieds, plus marquée à gauche, et d'un clonus de la rotule.

L'étude de la sensibilité objective une conservation de la sensibilité superficielle et une perturbation importante de la sensibilité profonde arthrokinétique et pallesthésique.

Sur le plan cérébelleux, on note une démarche difficile avec augmentation du polygone de sustentation et une instabilité. L'examen met en évidence une dysmétrie, la malade ne réussissant à atteindre le but qu'après de nombreuses hésitations, ainsi qu'une adiadococinésie. Par intermittence, surviennent un tremblement intentionnel et des troubles de la parole.

L'étude des nerfs crâniens objective une asymétrie faciale gauche discrète, des fausses routes fréquentes survenant surtout lors de la déglutition des liquides, une déviation de la luette vers la droite, affirmant une atteinte du nerf facial (VII), du nerf glosso-pharyngien (IX), du nerf pneumogastrique (X) ainsi que du nerf vestibulaire (VIII) avec déviation des index vers la gauche.

Outre le tableau neurologique décrit, l'examen somatique permet de noter la présence d'un syndrome dysmorphique constitué par un pied creux bilatéral, le reste de l'examen étant par ailleurs normal.

Sur le plan biologique, le bilan classique d'entrée révèle une augmentation de la vitesse de sédimentation à 16/38 et un trouble de la glycorégulation avec une glycémie à jeûn à 1,32 g./l.

L'examen ophtamologique est normal. La ponction lombaire donne les résultats suivants :

- 12 éléments par MM^3 de type lymphocytaire.
- albuminorachie : 0,62 g./l.
- glucorachie : 0,53 g./l.
- chlorurorachie : 7,20 g./l.
- bactériologie et sérologie normales.

Des examens radiographiques ont été réalisés. La radiographie du thorax a mis en évidence de petites images nodulaires apparemment séquellaires ainsi qu'une silhouette cardiaque dans les

limites de la normale. Les clichés de crâne se révèlent normaux tandis que ceux du rachis cervical montrent une ostéoporose diffuse avec discrets signes d'arthrose. Une encéphalographie gazeuse a également été pratiquée et a montré un système ventriculaire en place, sans signe de désaxation. Seule était à noter en fin d'examen une diffusion de l'air à la corticalité, un peu supérieure à la normale, en faveur d'une atrophie corticale modérée.

L'électromyogramme de détection met en évidence un syndrome neurogène diffus atteignant les membres supérieurs et inférieurs et évoquant par ses caractères une atteinte neurogène de type central plus que périphérique.

Signalons enfin qu'un caryotype a été réalisé qui s'est révélé normal.

En conclusion, devant l'association clinique :

- de troubles moteurs à topographie hémiplégique gauche avec signes d'atteinte pyramidale bilatérale.
- d'un syndrome cérébelleux tant statique que cinétique
- d'un syndrome dysmorphique représenté par des pieds creux,

le diagnostic d'hérédo-ataxie cérébelleuse de Pierre MARIE a été porté, d'autant que la notion d'une maladie analogue chez la soeur de Mme G... était connue.

O B S E R V A T I O N N° 3

Madame B..., âgée de 34 ans, soeur de Mme G..., a été hospitalisée le 14.IX.1966 pour aggravation de troubles attribués à une sclérose en plaques.

A l'entrée, Mme B... présente un état général satisfaisant et est euphorique. Cela contrastait avec un état neurologique perturbé entraînant une impotence fonctionnelle importante. Le début de sa maladie remonte à quatre ou cinq ans avec l'apparition de troubles moteurs.

L'examen neurologique met en évidence une diminution de la force musculaire segmentaire prédominant aux membres inférieurs. Les réflexes ostéo-tendineux sont vifs et il existe un signe de BABINSKI bilatéral. Par ailleurs, on note la présence d'un syndrome cérébelleux consistant en des troubles de la parole. Celle-ci est scandée, monotone. On retrouve également une dysmétrie et une adiadicocinésie. Le reste de l'examen somatique objective une tachycardie permanente sans trouble électrocardiographique.

Sur le plan biologique, le bilan pratiqué est strictement normal.

L'association de cette paraplégie spasmodique et du syndrome cérébelleux a fait réviser le diagnostic de sclérose en plaques et porter celui d'hérédo-ataxie cérébelleuse de Pierre MARIE.

O B S E R V A T I O N N° 4.

Le jeune Vincent L... est un malade âgé de 15 ans. Il n'a aucun antécédent pathologique, si ce n'est qu'il a été opéré en 1968 pour un pied creux bilatéral.

Actuellement, il se plaint d'un manque d'équilibre à la marche depuis 5 ans.

L'examen clinique montre :

- une abolition des réflexes ostéo-tendineux aux membres inférieurs;
- un signe de BABINSKI bilatéral;
- une hypotonie musculaire généralisée avec hyperlaxité ligamentaire;
- un syndrome cérébelleux discret de type cinétique avec adiadicocinésie et légère dysmétrie à l'épreuve du doigt sur le nez.

Le reste du bilan somatique est normal.

Le tableau est donc celui d'une maladie de FRIEDREICH indiscutable.

Il est également à noter qu'un frère de la mère du malade a des pieds creux.

C. ETUDE CLINIQUE DES DIFFERENTES AFFECTIONS.

I. DEFINITION.

Les hérédodégénérescences spino-cérébelleuses, dans leurs manifestations typiques, sont l'expression de la dégénérescence dans la moelle épinière des cordons postérieurs, des voies pyramidales et des voies spino-cérébelleuses, et ce, à des degrés variables selon l'affection.

Cette dégénérescence se traduit par des lésions de nature identique : atrophie de la fibre neuronale, irrégulière d'un neurone à l'autre avec rétraction du corps cellulaire qui devient hyperchromatique et réaction gliale précoce; l'atteinte de la myéline étant plus discrète.

L'individualisation des quatre tableaux cliniques principaux vient de l'importance et de la localisation préférentielle au niveau de tel ou tel faisceau.

II. LA MALADIE DE FRIEDREICH.

I -	ETIOLOGIE - FREQUENCE - AGE DE DEBUT.....	p. 19
2 -	ANATOMIE PATHOLOGIE.....	p. 21
3 -	SYMPTOMATOLOGIE.....	p. 23
	a) le syndrome neurologique.....	p. 23
	b) le syndrome dysmorphique.....	p. 28
	c) les troubles viscéraux et endocriniens...	p. 29
4 -	EVOLUTION GENERALE.....	p. 32
5 -	LES FORMES CLINIQUES.....	p. 33

II. LA MALADIE DE FRIEDREICH.

La maladie de FRIEDREICH est la plus fréquente des hérédodégénérescences spino-cérébelleuses et la plus riche sur le plan symptomatologique.

I. Etiologie. Fréquence. Age de début.

La transmission de cette affection est génétique et se ferait selon deux modes possibles :

- le mode autosomique récessif est le plus fréquent.

Il est à l'origine de la majorité des cas sporadiques de l'affection. Les sujets atteints sont issus de parents indemnes et l'étude généalogique ne retrouve en général aucun ascendant atteint.

L'affection peut frapper un seul individu mais elle peut aussi toucher plusieurs frères et soeurs d'une même fratrie. Les sujets atteints sont homozygotes et la consanguinité constitue un facteur favorisant de ce type de transmission car elle augmente considérablement les chances d'avoir des sujets homozygotes pour le gène pathogène.

- le mode autosomique dominant est beaucoup plus rare. La maladie atteint alors, en principe, les hommes et les femmes de façon identique. Les enfants malades sont issus de parents atteints. Ils sont hétérozigotes et transmettent la tare à la moitié de leurs enfants.

Dans le cadre de notre observation, la transmission semble liée à un mode autosomique dominant, tel que cela a été étudié par BELL et CARMICHAEL.

La maladie de FRIEDREICH se rencontre dans tous les pays et n'épargne aucune race. Sa fréquence est difficile à apprécier. Pour K. WILSON, elle représente quatre pour mille des malades hospitalisés dans un service de Médecine générale (statistique portant sur 15.293 patients).

L'affection débute généralement vers la puberté mais il existe des formes à début précoce, au cours de la première décennie, et des formes à début tardif, après vingt ans voire trente ans. Le type de transmission paraît jouer un rôle important. Ainsi, comme l'écrivent J. DE RECONDO et S. GODLEWSKI (45), les formes à début précoce se rencontreraient davantage chez les homozygotes et seraient donc le fait d'une transmission autosomique récessive, tandis que les formes à début tardif seraient l'apanage des hétérozygotes et se transmettraient selon le mode autosomique dominant.

Dans une même famille, l'affection peut débiter au même âge pour les différents membres atteints. Cependant des variations dans l'âge de survenue peuvent également exister au sein d'une même famille.

La maladie de FRIEDREICH, comme les autres hérédodégénérescences spino-cérébelleuses, serait caractérisée par une aberration chromosomique. Celle-ci serait à type de mosaïque comportant des cassures des chromosomes I, 3 et 8. Ceci a été avancé dans certains travaux et notamment dans la thèse de Mlle G. PESCE (109).

S'agit-il d'une anomalie de la duplication de l'ADN ou de la conséquence d'un trouble métabolique ? Cela est impossible à dire actuellement et le diagnostic précoce peut être parfois posé par l'étude du caryotype de tout enfant né de parent atteint d'hérédodégénérescence spino-cérébelleuse.

2. Anatomie pathologique.

Dans cette affection, l'atteinte des voies spino-cérébelleuses n'est pas le fait le plus caractéristique. Le faisceau spino-cérébelleux direct de FLECHSIG est inconstamment lésé. Sa dégénérescence est décelable dès la moelle dorsale basse et gagne le cervelet par le pédoncule cérébelleux inférieur. Les gros neurones des colonnes de CLARKE dégénèrent dans la majorité des cas. Celles-ci, déshabitées, sont remplacées par un tissu glial réactionnel.

L'atteinte du faisceau spino-cérébelleux croisé de GOWERS apparaît le plus nettement dans la moelle haute.

La dégénérescence du cordon postérieur est également constante. Elle réalise, dans les formes typiques, un aspect assez particulier. Le protoneurone sensitif est lésé, ce qui se traduit par une atrophie radiculaire; les ganglions spinaux montrent inconstamment une rétraction.

Les racines descendantes du pneumogastrique et du trijumeau équivalentes au cordon postérieur, sont souvent atteintes; leur démyélinisation a frappé de nombreux auteurs, en particulier GUILLAIN BERTRAND et MOLLARET.

Le faisceau pyramidal est rarement indemne. Le nombre des fibres est réduit et une gliose modérée est souvent décelable à la partie basse du faisceau.

Les cornes antérieures sont pratiquement toujours lésées : gliose exagérée de la corne et atrophie d'un certain nombre de neurones.

L'atrophie du tronc cérébral n'est pas liée à la seule atteinte des voies spino-cérébelleuses et des protoneurones. Les noyaux de GOLL et de BURDACH sont quelquefois appauvris.

L'atteinte du cervelet est plus macroscopique que microscopique. Elle porte surtout sur la région vermiennne.

Dans le cortex, la disparition des cellules de PURKINJE est fréquente mais souvent irrégulière. La gliose réactionnelle est de règle.

Les nerfs périphériques ont été assez rarement étudiés. Certains auteurs ont décrit leur atrophie et leur démyélinisation.

L'atrophie optique a été décrite (FRANCESCHETTI, ANDRE - VAN LEEUWEN, L. VAN BOGAERT). Les troubles oculaires sont plus fréquemment liés à une chorio-rétinite, à une dégénérescence tapéto-rétinienne ou à une cataracte.

En résumé, il s'agit donc d'une dégénérescence neuronale. Ce processus "abiotrophique" débute à l'extrémité de l'axone. Celui-ci est grêle, irrégulier. La dégénérescence est inégale d'une fibre à l'autre, le corps cellulaire est généralement rétracté. Cette dégénérescence neuronale entraîne des modifications importantes du tissu glial satellite. La myéline disparaît lentement sans désintégration lipoïde. Dans la moelle et plus particulièrement dans les cordons postérieurs, en raison de l'atrophie secondaire, avec la diminution massive des cylindraxes, la gliose prend un aspect tourbillonnant particulier, jadis considéré comme spécifique.

La nature de ce processus "abiotrophique" est inconnue. L'hypothèse actuellement la plus vraisemblable est celle de l'équipement enzymatique insuffisant de certains groupes neuronaux. Le caractère régional, plus marqué dans certaines familles, a pu faire évoquer un facteur local embryonnaire aux anomalies physiologiques.

3. Symptômatologie.

a) les signes neurologiques.

- Le syndrome cérébelleux statique et cinétique.

En station debout, malgré l'élargissement important du polygone de sustentation, l'équilibre est précaire, avec de grandes oscillations en tous sens non contrôlées par l'écartement des bras utilisés comme balanciers, avec une "danse" des tendons des jambiers antérieurs.

Sur le malade assis, cette instabilité se manifeste par des oscillations de la tête et du tronc, obligeant parfois le malade à être calé dans un fauteuil.

La démarche de ces sujets associe les éléments du syndrome cérébelleux et ceux du syndrome cordonal postérieur. Elle a été qualifiée par CHARCOT de "tabéto-cérébelleuse". Comme les cérébelleux; ces sujets ont une démarche ébrieuse, lente, zigzagante, les jambes écartées avec un équilibre incertain. Ces troubles sont aggravés par les commandements, entraînant notamment un demi-tour décomposé. Comme les tabétiques, ils lancent trop vivement leurs membres inférieurs qui retombent lourdement "en talonnant".

Le maintien des attitudes, bras tendus dans l'attitude du serment ou jambes relevées, objective cette "instabilité choréiforme" décrite par CHARCOT, faite d'oscillations en tous sens, incontrôlables, qui réalisent l'ataxie statique de FRIEDREICH.

L'étude des mouvements segmentaires montre l'incoordination avec une dysmétrie à l'épreuve du doigt sur le nez et du talon sur le genou. Le mouvement est bien dirigé mais mal mesuré et n'atteint pas son but. On note également une asynergie, une adiadococinésie et parfois même un grand tremblement cinétique. Ces troubles sont aggravés par l'occlusion des yeux en raison de la participation du syndrome cordonal postérieur.

Il en résulte, dès le début de la maladie, une gêne des mouvements fins des doigts, par exemple pour enfiler une aiguille. Plus tard, tous les actes usuels de la vie seront perturbés voire impossibles.

L'hypotonie musculaire est précoce dans la maladie de FRIEDREICH et on constate une flaccidité des masses musculaires au palper avec une exagération du ballottement musculaire au repos et une hyperextensibilité qui se traduit par une amplitude exagérée du jeu articulaire. Il est beaucoup plus rare de constater une certaine spasticité.

La voix est très souvent troublée; la parole est lente, scandée, d'un débit inégal avec une difficulté pour prononcer certains mots. Malgré les efforts effectués pour articuler, la parole est parfois incompréhensible.

Ainsi se présente le syndrome cérébelleux dans la maladie de FRIEDREICH. Dans le cadre de notre observation, il était loin d'être complet, se limitant à une incoordination des mouvements segmentaires, à des troubles de la statique et à une hypotonie.

- Le syndrome **cordonal** postérieur est objectivé par les troubles de la sensibilité subjective se limitant à des paresthésies des membres inférieurs. Cela est rare et classiquement les troubles sensitifs subjectifs font défaut. Cependant on peut parfois observer des crampes musculaires et des douleurs passagères des membres inférieurs. Le plus souvent "LA MALADIE SE DERoule DANS UN SILENCE ET UN CALME ABSOLUS" (45)

Les troubles sensitifs objectifs sont surtout axés sur de la sensibilité profonde. En effet, hormis l'atteinte discrète et inconstante de la sensibilité tactile protopathique, la sensibilité thermoalgique est conservée. Quant à la sensibilité profonde, elle est le siège de grosses perturbations qui sont en partie responsables de l'ataxie. Comme nous l'avons retrouvé chez notre malade, ces troubles sont marqués par une perte de la notion de position segmentaire des membres, une abolition rarement complète de la pallesthésie et une analgésie viscérale profonde. On peut également observer une astéréognosie.

L'atteinte ~~cordonale~~ postérieure est également marquée par des perturbations des réflexes. Ceux-ci sont en général abolis, parfois de façon précoce. L'atteinte débute aux membres inférieurs et gagne plus tardivement les membres supérieurs. C'est ce qui a été observé chez notre malade. Quelquefois, l'abolition peut être retardée avec un stade d'exagération transitoire de la réflectivité ostéo-tendineuse.

Dans une curieuse observation de E. KREBS et P. MOLLARET concernant une malade chez laquelle le diagnostic de maladie de FRIEDREICH avec abolition des réflexes tendineux avait été porté par DEJERINE, les auteurs constatèrent la réapparition et l'exagération des réflexes coïncidant avec l'installation d'une paraplégie spasmodique.

J. DE RECONDO et S. GODLEWSKI (45) ont décrit le cas d'une de leur malade, atteinte depuis dix ans d'un grand syndrome cérébelleux statique et cinétique des membres, dont étaient également atteintes plusieurs autres personnes de la famille, ce qui leur faisait évoquer le diagnostic d'atrophie cérébelleuse familiale et chez laquelle ils ont vu apparaître très tardivement une abolition successive de tous les réflexes tendineux aux quatre membres tandis qu'apparaissaient des troubles non douteux de la sensibilité profonde, preuve qu'il s'agissait d'une maladie de FRIEDREICH.

Les réflexes cutanés abdominaux et le réflexe crémastérien sont retrouvés de façon variable : en général, longtemps conservés et abolis tardivement.

- Le réflexe cutané plantaire donne des réponses variables. Le signe de BABINSKI est fréquent mais inconstant et tardif et traduit à lui seul le syndrome pyramidal.

Les réflexes d'automatisme médullaire manquent habituellement. Chez des malades ayant une abolition des réflexes ostéo-tendineux, BABINSKI et COLL. (7) ont mis en évidence le phénomène de triple retrait, ce qui n'est pas fréquent et d'observation tardive.

- D'autres symptômes neurologiques peuvent compléter le tableau.

Dans l'étude de la fonction cochléo-vestibulaire, il convient d'opposer l'intégrité des fonctions cochléaires (une surdité de type central bien que rapportée est exceptionnelle) à la fréquence d'une atteinte des fonctions vestibulaires (GUILLAIN, MOLLARET et AUBRY, 1935; MOLLARET 1939). Cette dernière est quasi constante et, bien que discrète cliniquement, elle est représentée par des sensations vertigineuses, un nystagmus horizontal ou horizonto-rotatoire; elle est nette aux épreuves vestibulaires et se traduit, à l'épreuve calorique de BARANY, par une hypoexcitabilité avec une abolition précoce du nystagmus provoqué.

L'atteinte oculaire est due à des mécanismes physiopathologiques différents. Les paralysies oculo-motrices périphériques sous forme de paralysie isolée des nerfs oculo-moteurs traduites par une diplopie sont rares. Par contre, une ophtalmoplégie progressive est possible; elle se manifeste par un ptôsis et une limitation progressive des mouvements de verticalité et de latéralité des globes oculaires aboutissant à une fixité oculaire absolue. Elle serait la conséquence d'une dégénérescence des noyaux oculo-moteurs avec atteinte possible de la motilité intrinsèque, réalisant le tableau de l'ophtalmoplégie nucléaire progressive (BRION et DE RECONDO, 1967).

La paralysie de fonction, quant à elle, est beaucoup plus fréquente. Il s'agit habituellement d'une paralysie de la verticalité avec paralysie du regard vers le haut et paralysie de la convergence. Fréquemment, s'y associe une rétraction de la paupière supérieure qui donne au regard "un aspect écarquillé". Cette paralysie de la verticalité peut être soit complète, affectant selon l'étude de LUMBROSO (98) les mouvements oculaires volontaires, automatiques et réflexes, soit dissociée, affectant alors la motilité oculaire volontaire et respectant les mouvements oculaires, après stimulation visuelle et les mouvements réflexes (DE RECONDO, 1964).

La paralysie de fonction peut prendre l'aspect d'une "viscosité des mouvements oculaires" telle qu'elle a été définie en 1958 par R. GARCIN et H.X. MAN. Elle se caractérise par une lenteur régulière des mouvements volontaires ou dirigés des globes, les yeux semblant se déplacer comme dans un bain d'huile. Cette viscosité affecte principalement les mouvements horizontaux, mais elle s'associe à une limitation des mouvements de verticalité. Comme l'ont défini JAMPEL et COLL. (86), elle n'est qu'une forme fruste ou de début, d'une paralysie plus complète des mouvements conjugués des yeux.

Des dégénérescences chorio-rétiniennes s'observent également dans la maladie de FRIEDREICH. La forme périphérique avec héméralopie et rétinite pigmentaire (LENOBLE et AUBINEAU, 1901; ARNOULD et COLL. 1965) est rare. La forme centrale avec dégénérescence maculaire (DANIS et Mme BRIHAIRE, 1962; BOYAZIS, HARIGA et MIKE, 1968) est plus fréquente. La dégénérescence rétinienne peut enfin être généralisée et il importe de souligner ici l'intérêt de l'électro-rétinogramme permettant de dépister les formes cliniquement latentes. A cette dégénérescence rétinienne peut s'associer une atrophie choroïdienne et KAPUSCINSKI en 1934 et MELLO en 1943 ont montré que les malades qui en étaient atteints étaient très fréquemment porteurs de troubles endocriniens.

Tout en étant rare, l'atrophie optique bilatérale et primitive existe. La variabilité des manifestations cliniques est grande et cela a été décrit par Mme ANDRE - VAN LEEUWEN en 1948 (5). Elle peut prendre l'aspect d'une névrite optique rétrobulbaire qui se manifeste par une diminution parfois considérable de la vision, un scotome central avec décoloration temporale de la papille. Parfois c'est le tableau d'une dégénérescence optique grave de début précoce avec cécité complète possible. Ailleurs c'est le tableau d'atrophie optique lentement progressive et d'apparition tardive. A la diminution plus ou moins marquée de l'acuité visuelle, s'associe "un rétrécissement concentrique" du champ visuel.

Outre ces signes oculaires, il est à noter la possibilité quoique rare de cataracte congénitale.

Des troubles encéphaliques peuvent également faire partie du tableau neurologique de la maladie de FRIEDREICH. Ainsi l'épilepsie, quoique rare, a été observée (HUNT, 1921; ALAJOUANINE et COLL. en 1955). Elle revêt l'aspect de crise de type grand mal avec association à des myoclonies squelettiques, asynchrones et asynergiques. ALAJOUANINE et COLL (3) ont posé le problème d'une dyssynergie cérébelleuse et myoclonique associée. Bien que des tracés de comitialité peuvent se rencontrer, l'électroencéphalogramme est le plus souvent normal.

L'intelligence est le plus souvent normale. Cependant on note parfois une débilité mentale, plus rarement une détérioration intellectuelle pouvant aller jusqu'à la démence. J.G. GREENFIELD (1954) l'attribue à une atrophie cérébrale qui s'observerait plus fréquemment lorsque l'atteinte cérébelleuse est prédominante. Ce fait pose le problème des rapports qui peuvent exister entre les hérédodégénérescences spino-cérébelleuses et les démences préséniles, type maladie d'ALZHEIMER et maladie de PICK. Ainsi cela pouvait se poser au sujet de notre patient qui, aux signes classiques de maladie de FRIEDREICH, associait des signes de la série pré-démentielle représentés par les troubles psychiques et l'incontinence sphinctérienne notamment.

b) Le syndrome dysmorphique.

Les déformations rachidiennes, improprement considérées comme des "troubles trophiques", paraissent dues en réalité à un déséquilibre musculaire qui se produit très tôt au cours du développement de l'enfant et évolue à bas bruit. La cyphoscoliose, observée chez notre patient, se voit dans les deux tiers des cas. C'est d'abord une scoliose dorsale apparaissant de façon muette chez le grand enfant et découverte par un examen systématique du rachis. Elle est alors le premier signe d'une maladie de FRIEDREICH débutante. Une cyphose s'y associe plus tard de sorte que toute cyphoscoliose d'allure essentielle chez tout enfant doit faire rechercher des signes de maladie de FRIEDREICH.

Une anomalie encore plus fréquente que la cyphoscoliose est représentée par les déformations des pieds. Elles s'observent dans les trois quarts voire les quatre cinquièmes des cas. Elles réalisent le plus souvent un pied creux varus équín avec raccourcissement antéro-postérieur, convexité du dos du pied et concavité de la plante. Les phalanges proximales sont en hyperextension tandis que les distales sont fléchies, donnant aux orteils "un aspect en griffe". Cette déformation des pieds est plus ou moins réductible et s'observe mieux sur le sujet en décubitus, pouvant s'effacer plus ou moins dans la station debout. Elle n'est pas nécessairement bilatérale et symétrique et n'est pas pathognomonique de la maladie de FRIEDREICH, bien "des pieds creux essentiels familiaux" pouvant avoir le même aspect. Comme le rapportent J. DE RECONDO et S. GODLEWSKI (45), il est classique de citer l'observation de RUTIMEYER dans laquelle la saillie précocede du tendon de l'extenseur propre du grós orteil fut, chez tous les enfants d'une même famille, le signe révélateur de la maladie, annonçant aux parents le développement ultérieur de l'affection qu'avaient déjà leurs aînés.

Plus rarement, s'observe une déformation identique au niveau de la main. MOLLARET (105) l'a décrite. Elle se traduit par une saillie dorsale accentuée du carpe, tandis que la paume de la main se creuse plus ou moins, que les doigts se fléchissent et s'écartent légèrement, les premières phalanges se mettant en hyperextension et les distales en légère flexion; cette attitude est longtemps réductible.

c) les manifestations viscérales.

Elles sont avant tout représentées par des manifestations cardiaques. Elles sont importantes et constituent un des éléments de la maladie de FRIEDREICH. De nombreux auteurs s'y sont penchés, notamment BORISOVA et COLL.(22), BRUSCA et COLL.(29), GRYNBERG J.G. (68), HECK A.F. (75), HEWER R.L. (76), SOULIE et COLL. (127-128), WRIGHTON (146)... Les atteintes cardiaques sont graves et mettent en jeu le pronostic vital. Dans trois cas sur les six qui constituaient son matériel d'étude, FRIEDREICH avait noté des manifestations cardiaques et en précisait même l'histologie. La fréquence

des troubles cardiaques est grande mais variable selon les auteurs. C'est ainsi que EVANS et WRIGHT dénombraient 31,6 % d'atteinte cardiaque clinique ou électrique sur 38 cas d'hérédo-dégénérescence spino-cérébelleuse, tandis qu'HELLER (76) en notait 98 % sur 27 cas observés. Par ailleurs, ces troubles vont en s'accroissant, de sorte que, selon GAUTHIER (1964), l'atteinte cardiaque serait de 100 % en fin d'évolution.

Leur apparition est plus tardive que celle des signes neurologiques : quatre à cinq ans les séparent. BOYER signale que l'atteinte myocardique est d'autant plus sévère que les signes neurologiques sont plus avancés et notamment que sont réunis : troubles de la parole, aréflexie tendineuse et signe de BABINSKI bilatéral.

Pour DELAYEN et COLL. (43), les signes fonctionnels sont dominés par la survenue de dyspnée et de palpitations, de lipothymies ou de syncopes, ainsi que par des crises douloureuses précordiales d'allure angineuse.

A l'examen, comme cela avait été observé chez notre malade, outre les troubles du rythme à type de tachycardie ou d'arythmie il faut insister sur la fréquence d'un souffle systolique. Le plus souvent, c'est un souffle systolique de base parasternal gauche. Il faut également noter la présence possible et à un degré moindre d'un souffle diastolique, d'un galop, d'un éclat ou d'un assourdissement des bruits.

Parmi les nombreuses lésions décrites, D.S. RUSSELL (120) insiste sur la fréquence de l'hypertrophie du coeur prédominant sur le ventricule gauche et la myocardite scléreuse.

Bien que gênée par la cyphoscoliose, la radiographie thoracique permet d'objectiver dans environ 26 % des cas selon les statistiques de TIMSILINE (135) une modification de la silhouette cardiaque qui apparaît, en général, à un stade avancé de la maladie. Cette modification, comme nous l'avons constatée nous-même, consiste en une cardiomégalie d'importance variable et qui peut être globale ou prédominer sur le ventricule gauche ou l'infundibulum pulmonaire.

Les altérations électrocardiographiques sont fréquentes (84,5 % de tracés anormaux) et sont variées.

Les troubles du rythme sont de gravité variable. Ils peuvent être représentés par des troubles de l'excitabilité, à type d'extra-systoles auriculaires ou ventriculaires, de tachycardies paroxystiques supra-ventriculaires, de fibrillations auriculaires, de *flutters* ou d'arythmie sinusale. Ailleurs, et plus rarement, ils sont découverts sous forme de troubles de la conduction (bloc de branche).

Selon les travaux de TIMSILINE (I35) à l'occasion d'une thèse récente, l'axe électrique est modifié et serait dévié à droite dans près de la moitié des cas. Le complexe rapide QRS est le siège d'un bas voltage et d'un aspect d'hypertrophie ventriculaire ou de bloc de branche. On peut également noter une anomalie de profondeur de l'onde Q. Les anomalies primaires de repolarisation sont l'élément le plus fréquemment rencontré. Elles consistent en des signes d'ischémie ou d'ischémie-lésion, le plus souvent sous-épocardique.

Comme autres manifestations viscérales entrant dans le cadre de la maladie de FRIEDREICH, il faut citer la fréquente association du diabète. PODOLSKY (II3) et UHRY (I37) notamment se sont attachés à ce problème. Le diabète surviendrait dans environ 8 % des cas de maladie de FRIEDREICH. La gravité peut aller du simple état paradiabétique comme c'était le cas de notre malade jusqu'à un coma acidotique difficile à équilibrer. Le diabète apparaît toujours après les signes neurologiques. Il s'agirait d'un trouble génétique associé et non d'une conséquence de la maladie de FRIEDREICH elle-même (ARNE et COLL, 1968). La fréquence du caractère familial de ce diabète est à noter.

Outre cela, il faut également insister sur l'association fréquente de troubles gonadiques à la maladie de FRIEDREICH. Dans une mise au point récente HARIGA et COLL, (1967) les classent en deux groupes : les hypogonadismes hypogonadotrophiques et les hypogonadismes hypergonadotrophiques, ce qui souligne la diversité des troubles observés.

4. Evolution générale.

Le début est insidieux et l'atteinte se manifeste par une ataxie, avec troubles de la marche liés au déficit de la sensibilité profonde et au syndrome cérébelleux. Dès ce stade, on peut noter l'existence de pieds creux, d'une cyphoscoliose, l'abolition des réflexes ostéo-tendineux et une perturbation du sens de position des orteils.

L'évolution est très progressive sans que surviennent des poussées résolutives et les signes précédents s'aggravent. L'activité du sujet se réduit de plus en plus; la marche puis la station debout deviennent impossibles, les déformations s'accroissent, parfois se fixent et le malade devient un grabataire dont le décès surviendra à l'occasion d'une affection intercurrente ou du fait de l'insuffisance cardiaque, quinze à vingt ans après le début dans les formes complètes.

Il est cependant à noter des formes incomplètes, frustres, compatibles avec une vie normale où le décès interviendra à un âge avancé et les formes avec atteinte cardiaque manifeste dont le pronostic est lié à cette atteinte cardiaque. L'évolution de celle-ci se fait vers l'insuffisance cardiaque congestive dans la majorité des cas. La mort survient par oedème pulmonaire ou collapsus, à la suite d'une asystolie remarquable par la fréquence des troubles du rythme et des troubles respiratoires du type CHEYNE - STOCKES. Beaucoup plus rarement, la mort survient dans un tableau de choc et de déshydratation compliquant un épisode abdominal aigu avec vomissements et diarrhée, accompagnés parfois de troubles de la respiration, de la déglutition, de troubles sécrétoires et vasomoteurs, caractérisant le syndrome cardio-bulbaire de GUILLAIN et MOLLARET.

Le pronostic paraît meilleur dans la forme cardiaque purement électrocardiographique.

5. Les formes cliniques

- Les formes incomplètes et les formes atténuées -----

Les sujets qui en sont atteints mènent une vie normale et ne se plaignent d'aucun trouble fonctionnel. Seul l'examen systématique met en évidence les signes objectifs de la maladie : abolition des réflexes ostéo-tendineux, troubles discrets de la sensibilité profonde, signes de BABINSKI, dysarthrie, nystagmus, pied creux. Il ne s'agit pas nécessairement de formes fixées, l'incoordination cérébelleuse et l'ataxie pourront se manifester à un stade plus tardif.

D'autres fois, le tableau clinique évoque une forme incomplète de la maladie de FRIEDREICH par suite de l'absence d'un ou de plusieurs des syndrômes caractéristiques. On ne parlera pas alors de maladie de FRIEDREICH mais d'affection hérédo-dégénérative spino-cérébelleuse.

- Les formes extensives. -----

Cette dénomination concerne les cas de maladie de FRIEDREICH comportant des syndrômes inhabituels.

Ainsi KISSEL P. et BASSOT J. (68) parlent, dans une de leurs observations, de forme amyotrophique de la maladie de FRIEDREICH. Cette forme est caractérisée par l'apparition tardive d'atrophies musculaires localisées, non systématisées. C'est donc une forme typique compliquée d'atrophie neurogène affectant la même topographie que la maladie de CHARCOT - MARIE - TOOTH. Les atrophies musculaires sont précédées de fasciculations. L'amyotrophie est à prédominance distale, débutant généralement par les membres inférieurs, "en chaussettes", avec abolition du signe de BABINSKI, tandis qu'apparaissent les réflexes de défense. Elle atteint ensuite les membres supérieurs, "en manchette".

Ailleurs, c'est une maladie de FRIEDREICH typique qui est décrite associée à une dyssynergie cérébelleuse myoclonique. Cela a été le cas d'observations présentées par R. HUNT (82), ALAJOUANINE et COLL. (3) et VALLAT (138) notamment. Au tableau classique de la maladie de FRIEDREICH s'associaient une épilepsie de type grand mal et des myoclonies arythmiques et asynergiques.

III. L'HEREDO-ATAXIE CEREBELLEUSE DE PIERRE MARIE.

I -	ETIOLOGIE - FREQUENCE - AGE DE DEBUT.....	p. 36
2 -	ANATOMIE PATHOLOGIQUE.....	p. 36
3 -	SYMPTOMATOLOGIE.....	p. 37
	a) les signes neurologiques.....	p. 37
	b) le syndrome dysmorphique.....	p. 40
	c) les manifestations viscérales.....	p. 40
4 -	EVOLUTION GENERALE.....	p. 40

III - L'HEREDO-ATAXIE CEREBELLEUSE DE PIERRE MARIE.

I - Etiologie. Fréquence. Age de début.

L'hérédo-ataxie cérébelleuse est une affection héréditaire et familiale qui se transmet selon un mode autosomique dominant. Cela a été récemment vérifié à la suite de quatre observations familiales décrites par P. TROUILLAS et COLL. (56). Ce mode de transmission permet de conserver l'hérédo-ataxie cérébelleuse en tant qu'entité clinique, ce qui n'est pas admis par les auteurs anglo-saxons qui, à la suite de J.G. GREENFIELD (63), différencient quatre affections : l'atrophie olivo-ponto-cérébelleuse de DEJERINE - THOMAS, l'atrophie spino-ponto-olivo-cérébelleuse de type MENZEL, l'atrophie cérébello-olivaire de HOLMES et l'atrophie cérébelleuse corticale type MARIE - FOIX - ALAJOUANINE. En fait, l'hérédo-ataxie de P. MARIE regroupe ces quatre affections du fait de l'extrême ressemblance clinique et anatomique et de l'identité du mode de transmission génétique. La notion familiale manque cependant dans 20 % des cas.

C'est une affection moins fréquente que la maladie de FRIEDREICH et l'on peut dire que l'on rencontre une hérédo-ataxie cérébelleuse pour deux maladies de FRIEDREICH.

L'âge de début de cette affection survient après vingt ans.

2 - Anatomie pathologique.

Les lésions associent une atteinte des voies spino-cérébelleuses surtout ventrales et des voies pyramidales à une atteinte cordonale postérieure discrète. La dégénérescence du faisceau de GOWERS constitue la lésion médullaire essentielle, constante et capitale, de l'hérédo-ataxie. Les lésions encéphaliques et cérébelleuses sont moindres que celles observées au niveau médullaire et

ce n'est qu'à un stade d'évolution tardif qu'on peut avoir une atrophie du tronc cérébral et du vermis cérébelleux. Les voies olivo-ponto-cérébelleuses présentent une dégénérescence modérée, moins importante que celle retrouvée dans l'atrophie de DEJERINE - THOMAS.

Les caractères et la nature du processus dégénératif sont les mêmes que ceux décrits dans la maladie de FRIEDREICH.

3 - Symptomatologie.

a) Les signes neurologiques.

- Le syndrome cérébelleux n'a rien de particulier. Il est autant cinétique que statique. Sur le sujet debout, on notera donc un équilibre précaire, obligeant le malade à écarter au maximum les membres inférieurs. A la différence de la maladie de FRIEDREICH, la démarche n'est pas tabéto-cérébelleuse, mais cérébello-spasmodique du fait de l'association d'un syndrome cérébelleux et d'un syndrome pyramidal.

La marche est à la fois raide et ébrieuse; le malade progresse en titubant, les jambes écartées, les pieds râclant le sol, en utilisant ses bras comme des balanciers pour maintenir l'équilibre. Suivant l'expression de Pierre MARIE, c'est une démarche "AVEC INCERTITUDE PLUS OU MOINS MARQUEE DES JAMBES".

Les troubles de la parole sont habituels. Elle est lente, scandée, prenant parfois un caractère spasmodique avec contracture intentionnelle péribuccale, renforçant alors l'instabilité choréiforme de la face.

- Le syndrome pyramidal est essentiellement irritatif. Il est fait d'une contracture à l'effort, d'une spasticité importante entraînant rapidement une gêne à la marche. L'élément paralytique demeure discret.

Les réflexes ostéo-tendineux sont vifs, exagérés. Les réflexes cutanés plantaires sont en extension. A ce signe de BABINSKI

constant, s'associe fréquemment un clonus de la rotule. Tous ces signes sont retrouvés dans notre observation.

- Le syndrome sensitif fait classiquement défaut, mis à part la possibilité de dysesthésies. Les signes sensitifs objectifs peuvent être observés à type exceptionnel.

- Les manifestations cochléo-vestibulaires sont fréquentes, marquées par un nystagmus horizontal ou rotatoire ainsi que par des troubles des réactions vestibulaires surtout à type d'hypo ou d'excitabilité.

Quelques cas de surdité de perception ont été signalés.

- Les manifestations ophtalmologiques sont capitales et Pierre MARIE insistait sur le fait qu'on ne peut considérer comme hérédo-ataxie une affection où il n'existe pas de troubles de la vision. Ces manifestations sont plus fréquentes que dans la maladie de FRIEDREICH.

Des observations anciennes avaient signalé la co-existence possible d'une cataracte avec une forme d'hérédo-dégénérescence spino-cérébelleuse. Mais MARINESCO (1931) et SJOGREN (1950) ont insisté sur le caractère familial de l'association : hérédo-dégénération spino-cérébelleuse, cataracte et d'un signe qui manque dans les hérédo-dégénérescences classiques, à savoir l'oligophrénie. C'est FRANCESCHETTI qui a proposé de donner à cette association le nom de syndrome de MARINESCO - SJOGREN. Le syndrome neurologique est en général d'apparition très précoce; la cataracte est de type congénital ou juvénile et l'arriération mentale peut affecter tous les degrés. Dans une même famille, on peut observer, à côté d'un enfant présentant le syndrome au complet, des cas de cataracte pure ou de cataracte avec oligophrénie sans syndrome neurologique.

Les paralysies oculo-motrices intéressent le nerf moteur oculaire externe et le nerf moteur oculaire commun.

Pour B.D.R. LUMBROSO (98), c'est dans la maladie de Pierre MARIE que la paralysie des mouvements conjugués des yeux est la plus fréquente. A un moindre degré, on constate cette "viscosité" des

mouvements oculaires décrite par GARCIN; à un degré supérieur, on relève une parésie des mouvements conjugués des yeux portant sur la verticalité et à un stade final, on a, comme l'ont décrit A. GROSSIORD et S. GODLEWSKI (64) un véritable syndrome de PARINAUD. Ces paralysies oculaires de fonction rendent compte de l'extension du processus dégénératif aux noyaux oculo-moteurs (lésion de la partie supérieure de la calotte pédonculaire dans la région juxta-quadrigéminal) (M. BEN AMOR et COLL. I2).

A. FRANCESCHETTI et D. KLEIN (55) retiennent vingt deux cas de dégénérescence tapéto-rétinienne dans 12 familles atteintes d'hérédo-dégénérescence spino-cérébelleuse. Douze de ces vingt deux cas entraient dans le cadre d'une maladie de Pierre MARIE. Cette dégénérescence tapéto-rétinienne peut être soit de type périphérique soit de type central.

- La dégénérescence de type périphérique est représentée par la rétinite pigmentaire. Celle-ci peut être typique avec héméralopie ou mieux hespéralopie, rétrécissement concentrique du champ visuel, dépôts de pigments noirs en forme d'ostéoblastes à la périphérie de la rétine, rétrécissement des vaisseaux. Elle peut également être atypique soit par absence de dépôts de pigments soit par association d'une atrophie choroïdienne importante. Elle peut aboutir tardivement à la cécité avec atrophie optique.

- La dégénérescence de type central est représentée par la dégénérescence maculaire qui entraîne d'emblée une atteinte très importante de la vision centrale, l'acuité visuelle étant habituellement inférieure à 1/10e. A ce propos, M. D'OELSNITZ et COLL. (49) rapportent le cas de deux soeurs atteintes de maladie de Pierre MARIE présentant un aspect typique de dégénérescence maculaire, sans extension à la périphérie comme le montre le caractère normal de l'électrorétinogramme.

L'atrophie optique est également fréquente dans l'hérédo-ataxie de Pierre MARIE et peut débuter soit de façon tardive évoluant habituellement très lentement, soit de façon précoce, dans l'enfance, évoluant rapidement vers la cécité plus ou moins complète.

D'autres signes neurologiques peuvent également s'observer, tels que des troubles extra-pyramidaux qui se manifestent par un syndrome akinétique, donnant un aspect figé, particulièrement au visage. Il peut s'y associer un syndrome plastique avec ou sans rigidité, des troubles de l'articulation et de la déglutition.

b) le syndrome dysmorphique.

Le pied creux peut s'observer dans la maladie de Pierre MARIE, mais moins fréquemment que dans la maladie de FRIEDREICH. Nous l'avons observé, pour notre part, dans une de nos deux observations. La cyphoscoliose est inhabituelle. Tout au plus, peut-on observer une scoliose. Par contre, les troubles dysraphiques ne sont pas rares, entraînant l'absence de coalescence de deux parties qui doivent normalement fusionner. Une association d'arachnodactylie a été mentionnée.

c) les manifestations viscérales.

Les manifestations cardiaques ne s'observent pas dans les formes pures d'hérédo-ataxie de Pierre MARIE. Ailleurs, les mêmes troubles cardiaques cliniques et électrocardiographiques que ceux de la maladie de FRIEDREICH peuvent s'observer.

4 - Evolution générale.

Bien que, classiquement, l'âge de début de cette affection soit situé au-delà de vingt ans, il n'est pas rare d'observer une anticipation des syndromes, c'est-à-dire l'apparition des symptômes à un âge plus précoce au fil des générations, ainsi que le phénomène d'aggravation d'une génération à l'autre.

De toute manière, l'évolution est lentement progressive mais se fait inexorablement vers l'état grabataire. Malgré l'absence d'atteinte cardiaque dans les formes pures, le pronostic est plus sombre que dans la maladie de FRIEDREICH. Il est assez difficile de connaître la durée d'évolution de cette maladie et pour notre

part après 7 et 8 ans de recul, nos deux malades se trouvent actuellement dans un état grabataire qui nécessite une dépendance totale vis-à-vis de leur entourage. Dans une mise au point récente, M. BEN AMOR et COLL. (12) citent trois observations d'une même famille; une malade est décédée à l'âge de 37 ans après 13 ans d'évolution de la maladie; les deux autres cas évoluent respectivement depuis 16 et 11 ans.

IV. LA PARAPLEGIE SPASMODIQUE FAMILIALE DE STRUMPELL-LORRAIN.

I -	ETIOLOGIE - FREQUENCE - AGE DE DEBUT.....	p. 43
2 -	ANATOMIE PATHOLOGIQUE.....	p. 43
3 -	SYMPTOMATOLOGIE.....	p. 44
	a) les signes neurologiques.....	p. 44
	b) le syndrome dysmorphique.....	p. 45
4 -	EVOLUTION GENERALE.....	p. 45

IV - LA PARAPLEGIE SPASMODIQUE FAMILIALE DE STRUMPELL-LORRAIN.

I - Etiologie. Fréquence. Age de début.

La paraplégie de STRUMPELL-LORRAIN est une maladie familiale et héréditaire, transmise selon le mode autosomique dominant dans les formes pures, selon le mode récessif dans les autres cas. Parfois ce caractère n'est pas retrouvé. Des cas de maladie congénitale ont été rapportés. Ainsi, en 1951, T. ALAJOUANINE et J. NICK (2) ont publié l'observation de deux frères présentant un important syndrome pyramidal avec prédominance de paraplégie spasmodique faisant de ces enfants des grabataires à l'âge de 14 et 11 ans, avec syncinésies et troubles pseudo-bulbaires, important syndrome cérébelleux avec tremblement intentionnel des membres supérieurs, voix cérébelleuse et bulbaire, nystagmus, paralysie volontaire de l'élévation du regard et de la convergence, électroencéphalogramme perturbé.

La maladie débute, en règle, très tôt, dans l'enfance, vers l'âge de 3 ans. Cependant il existe des cas à début tardif (D.W. MEYER et H.C. HOPF, 1944) et P. GERMAIN et COLL. (62) ont même publié récemment un cas ayant débuté à l'âge de quarante quatre ans. Il s'agissait d'une femme chez qui est apparue progressivement une paraplégie spasmodique dont l'évolution est continue, sans aucune rémission.

2 - Anatomie pathologique.

La paraplégie spasmodique familiale est anatomiquement très hétérogène. Les observations princeps de STRUMPELL montraient l'association d'une atteinte pyramidale importante à des lésions de type FRIEDREICH. Il existe des observations où l'atteinte pyramidale est quasi constante. Dans d'autres cas, ACHARD Ch., BERTRAND J., et ESCALIER A., (1) ont découvert l'image histologique typique d'une dégénérescence spino-cérébelleuse avec atteinte importante

des voies cérébelleuses et des cellules de PURKINJE; alors que l'affection se caractérisait par des symptômes cliniques prédominants de paraplégie spasmodique.

La plupart des observations montrent des variations d'un membre à l'autre d'une même famille entre une dégénérescence pyramidale prédominante et une dégénérescence prédominante aux voies ascendantes. Quelques cas se traduisent par une atteinte élective et souvent asymétrique des faisceaux pyramidaux; l'association à une malformation de la charnière a été observée; il s'agit sans doute là de faits d'ordre différent.

Sur le plan microscopique, le caractère et la nature de ce processus "abiotrophique" sont les mêmes que ceux étudiés pour la maladie de FRIEDREICH.

3 - Symptomatologie.

a) les signes neurologiques. -----

Dans les cas purs, le tableau clinique se résume à une paraplégie spasmodique. De toute façon, le syndrome pyramidal est le syndrome dominant de cette forme d'hérédo-dégénération. La spasmodicité est l'élément le plus précoce de ce syndrome pyramidal, la paralysie ne venant que tardivement. Sur le plan fonctionnel, le tableau se limite à une gêne à la marche provoquée par le renforcement de la contracture à l'effort. Celle-ci se faisant en extension la marche est possible pendant de nombreuses années sous la forme de la "classique démarche de gallinacée". La contracture a tous les caractères de la contracture pyramidale; elle est élastique et non plastique, prédomine sur les muscles extenseurs aux membres inférieurs, s'atténue au repos couché et augmente à l'effort; elle tend à déformer les pieds en varus équin, d'où l'aspect spasmodique de la démarche "en râclant le sol".

L'étude des réflexes objective la vivacité des réflexes ostéo-tendineux qui sont polycinétiques. L'irritation pyramidale se traduit par un signe de BABINSKI bilatéral, associé ou non à une

trépidation épileptoïde du pied et un clonus de la rotule.

L'élément paralytique est longtemps absent ou se limite à la faiblesse de la dorsiflexion du pied.

Ce syndrome pyramidal est ascendant et gagne au bout de quelques années les membres supérieurs.

Dans certains cas, à ce syndrome pyramidal, s'associent d'emblée ou secondairement un ou plusieurs des syndromes observés dans les autres formes d'hérédo-dégénérescences spino-cérébelleuses. C'est ainsi que l'on peut observer, en plus de la paraplégie spasmodique, un syndrome cérébelleux, un syndrome ophtalmologique, tel qu'il a été décrit dans la maladie de Pierre MARIE, un syndrome vestibulaire ou un syndrome extra-pyramidal. C'est dans ces cas d'association que le diagnostic peut être porté avec le plus de vraisemblance ainsi que dans les cas où l'anamnèse permet de retrouver dans la famille d'un malade porteur d'une paraplégie spasmodique pure des tableaux d'hérédo-dégénérescence spino-cérébelleuse.

b) le syndrome dysmorphique.

Comme dans les autres affections étudiées précédemment, il se compose d'amyotrophies, de pieds creux et de troubles dysraphiques.

3 - Evolution générale.

L'évolution de la paraplégie spasmodique familiale de STRUMPELL-LORRAIN se fait de façon lente et progressive vers un état grabataire. Elle se fait d'un seul tenant et fréquemment émaillée des complications liées au décubitus.

V. LA DYSTASIE AREFLEXIQUE HEREDITAIRE DE ROUSSY-LEVY.

I -	ETIOLOGIE - FREQUENCE - AGE DE DEBUT.....	p. 47
2 -	ANATOMIE PATHOLOGIQUE.....	p. 47
3 -	SYMPTOMATOLOGIE.....	p. 47
	a) les signes neurologiques.....	p. 47
	b) le syndrome dysmorphique.....	p. 48

V - LA DYSTASIE AREFLEXIQUE HEREDITAIRE DE ROUSSY ET LEVY.

I - Etiologie. Fréquence. Age de début.

La dystasie aréflexique héréditaire de ROUSSY et Mlle LEVY est une maladie familiale héréditaire dont le mode de transmission est mal connu. Si, dans une même famille, le tableau clinique se transmet sans changement au travers des générations successives, il est par contre susceptible de varier d'une famille à l'autre.

C'est une affection qui s'installe très précocement et dont le tableau clinique chez l'adulte est d'une remarquable fixité; telles en sont les caractéristiques sur lesquelles avaient insisté leurs auteurs. En fait, J. LAPRESLE (93) met en doute le deuxième point de cette affirmation. En effet, ayant pu examiner quatre des sept cas publiés par ROUSSY et Mlle. LEVY, trente ans après, il a pu mettre en évidence l'accentuation ou l'apparition de signes habituels à la maladie de FRIEDREICH tels qu'une cyphoscoliose et des signes cordonaux ainsi que l'apparition d'une amyotrophie distale de CHARCOT - MARIE.

2 - Anatomie pathologique.

C'est un argument qui manque encore actuellement. En effet, à notre connaissance, il n'a pas été pratiqué d'étude anatomique complète de malades atteints de dystasie aréflexique héréditaire.

3 - Symptomatologie.

a) les signes neurologiques.

L'étude initiale de cette affection familiale faisait ressortir les caractéristiques suivantes : troubles de la marche et de la station debout, aréflexie tendineuse et pied bot bilatéral.

Les troubles de la marche et de la station sont fréquents mais inconstants. Quand ils existent, ils sont la manifestation d'un syndrome ataxique ou bien d'un syndrome ataxo-cérébelleux demeurant, dans la règle, purement statique. Un dérochement des jambes est souvent noté.

L'aréflexie tendineuse est en règle généralisée. Elle peut cependant épargner le réflexe médio-pubien.

Le réflexe cutané plantaire montre le plus souvent une ébauche d'extension du gros orteil sans signe de BABINSKI franc, signe qui peut cependant exister sans ambiguïté.

Une amyotrophie distale portant sur les quatre extrémités a pu être observée; elle se traduit par une faiblesse des muscles de la loge antéro-externe des jambes, entraînant un steppage et s'accompagnant de troubles des réactions électriques. Au niveau des membres supérieurs, cette amyotrophie prédomine sur les petits muscles des mains.

L'hyperexcitabilité vestibulaire a été également mentionnée. C'est ainsi que J. DEREUX (46-47), ayant pu examiner cinq cousins des malades de ROUSSY et LEVY, a constaté en plus des signes cordonaux postérieurs, des signes cérébelleux, pyramidaux, vestibulaires et des amyotrophies distales discrètes, qui étaient signalés absents dans la première description.

b) le syndrome dysmorphique.

Le pied bot bilatéral était considéré comme un des signes princeps de cette affection. Il peut également être unilatéral ou, s'il est bilatéral, il peut prédominer d'un côté, toujours le même dans une même famille.

La cyphoscoliose est également fréquente.

VI. LE DIAGNOSTIC.

I -	LE DIAGNOSTIC POSITIF.....	p. 50
	a) clinique.....	p. 50
	b) examens para-cliniques.....	p. 51
2 -	LE DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL.....	p. 53
	a) caractère héréditaire ou familial inconnu.....	p. 54
	b) caractère héréditaire ou familial connu.....	p. 56

VI - LE DIAGNOSTIC

I - Diagnostic positif

a) Clinique -----

Le diagnostic positif se base sur deux sortes d'arguments : les arguments cliniques et la notion d'hérédité.

La symptomatologie se résume à des troubles neurologiques qui peuvent être variés et associés à des degrés divers. Ces troubles peuvent prendre l'aspect soit d'un syndrome cérébelleux, surtout statique mais aussi kinétique, soit d'un syndrome radiculo-cordonal postérieur avec de gros troubles de la sensibilité profonde, soit par un syndrome pyramidal. A ces anomalies neurologiques, s'ajoutent des troubles dystoniques qui sont en fait la résultante des trois syndromes précédents et qui entraînent les déformations particulières des pieds, du rachis et parfois de la main. On les décrit parfois, à tort, comme étant des troubles "trophiques", alors qu'ils sont liés essentiellement à un déséquilibre musculaire.

Ces divers syndromes anatomo-cliniques vont se manifester lors de l'examen du malade par un ensemble d'anomalies de la motilité, de la sensibilité, du tonus musculaire ainsi que par des déformations du rachis et des extrémités, et enfin par des troubles des réactions électriques.

De plus, si l'anamnèse permet de retrouver des symptômes identiques à ceux présentés par le malade chez d'autres membres de la famille, une enquête doit être effectuée à la recherche d'une hérédité-dégénérescence spino-cérébelleuse.

Le mode évolutif de ces affections est également un bon argument en faveur du diagnostic. En effet, l'évolution se fait d'un

seul tenant, non émaillée de périodes de rémission. L'aggravation est progressive et lente vers l'état grabataire.

b) les examens paracliniques.

- L'examen ophtalmologique.

Il met en évidence des troubles oculaires variés. C'est ainsi que la cataracte avait été signalée dans de nombreuses observations anciennes, et que son association avec une hérédodégénérescence spino-cérébelleuse avait été fréquemment rencontrée. La dégénérescence tapéto-rétinienne est également fréquente pouvant être du type périphérique sous forme de rétinite pigmentaire, soit de type central sous forme de dégénérescence maculaire (M. D'OELNITZ et COLL 49.) La rétinite pigmentaire peut être typique avec héméralopie, rétrécissement concentrique du champ visuel, dépôts de pigments noirs en forme d'ostéoblastes à la périphérie de la rétine et rétrécissement des vaisseaux.

Elle est parfois atypique du fait de l'absence de pigments ou de l'association à une atrophie choroïdienne importante. L'atteinte de la motilité oculaire est possible, revêtant la forme de paralysies oculo-motrices périphériques ou de paralysie de fonction.

Il en va de même de l'atrophie optique qui peut prendre l'aspect soit d'une névrite optique rétro-bulbaire, soit d'une dégénérescence optique grave, soit d'une atrophie optique progressive.

- La ponction lombaire.

Devant la prédominance des signes neurologiques, elle doit être systématique. Elle se révèle normale tant au point de vue cytochimique que bactériologique et sérologique. Pour notre part, nous avons réalisé une ponction lombaire chez deux de nos malades, et celle ci a confirmé la normalité habituelle.

- Les examens biologiques.

Ils sont le plus souvent normaux. Seule est fréquemment notée une dysrégulation du métabolisme des glucides avec constatation d'un diabète latent ou patent. Nous avons observé cette tendance diabétique chez deux de nos malades.

- Les examens cochléo-vestibulaires.

Ils permettent d'opposer l'intégralité habituelle des fonctions cochléaires (une surdité de type central est en effet exceptionnelle) à la fréquence d'une atteinte des fonctions vestibulaires.

Aux épreuves vestibulaires, on constate une hyperexcitabilité avec, comme particularité, l'abolition précoce du nystagmus rotatoire.

- L'électroencéphalogramme.

Hormis les cas où une épilepsie est associée au tableau d'hérédo-dégénérescence spino-cérébelleuse, l'EEG est le plus souvent normal. Quand il est modifié, les perturbations consistent en "activité lente thêta et delta généralisée, à prédominance postérieure, peu voltée et augmentant parfois sous l'influence de l'hyperpnée". L'EEG est plus souvent modifié dans les formes très étendues avec syndrome sus-spino-cérébelleux. "Les anomalies consistent en dysrythmies généralement paroxystiques (alpha et delta paroxystiques, bouffées paroxystiques complexes généralisées, parfois à prédominance latérale, activation par l'hyperpnée), sans réaliser toutefois d'activité caractéristique de comitialité".

P. KISSEL et COLL. (89) pensent que ces tracés pathologiques indiquent une extension des lésions vers le cerveau, malgré l'absence d'épilepsie ou de troubles psychiques : il s'agirait donc de perturbations électriques demeurées infra-cliniques, c'est-à-dire ne s'extériorisant pas cliniquement.

Dans une même famille, les mêmes tracés pathologiques peuvent s'observer chez les membres présentant des signes cliniques

d'hérédo-dégénération, tout comme chez les membres apparemment indemnes. Dans ces cas, l'EEG permettrait de dépister les formes inapparentes de la maladie. On peut alors se demander si les sujets porteurs de cette tare inapparente dans leur enfance ne l'extériorisent pas à un âge plus avancé ou ne la transmettent pas à leur descendance éventuelle ? C'est ainsi que P. KISSEL et COLL. (89) ont trouvé les mêmes tracés pathologiques chez une mère présentant une maladie de STRUMPELL-LORRAIN et chez ses deux filles dont l'ainée présentait une maladie de FRIEDREICH et dont la cadette était indemne cliniquement.

- L'examen électrique neuro-musculaire.

Il montre classiquement l'intégrité des réactions qualitatives et une élévation notable des chronaxies motrices. P. MOLLARET (105) a montré que cette élévation traduit "l'altération de la subordination normale, du fait des déficits associés des contrôles cérébelleux, sensitifs et pyramidaux".

L'électromyogramme révélera parfois, même dans les cas qui ne s'accompagnent d'aucune amyotrophie évidente, les indices habituels d'une atrophie neurogène.

Pour la maladie de FRIEDREICH, à l'occasion de travaux récents, J.G. MAC LEOD (100) a montré au niveau de différents nerfs périphériques un ralentissement significatif de la coordination motrice et une atteinte de la conduction sensitive. La biopsie révélait une diminution des fibres myélinisées, particulièrement celles de grand diamètre.

2 - Le diagnostic différentiel.

Le diagnostic différentiel se pose différemment suivant que le caractère hérédo-familial est connu ou non. Cependant, devant la richesse symptomatologique des hérédo-dégénérescences spino-cérébelleuses, c'est une grande partie de la Neurologie qui devrait être évoquée ici, aussi nous ne nous bornerons à envisager que les principaux problèmes.

a) Le caractère héréditaire ou familial est inconnu.

Il faut alors envisager les diagnostics de sclérose combinée, de sclérose en plaques, de compression médullaire, de tumeur de la fosse postérieure et de malformation de charnière.

- Toutes les variétés de sclérose combinée peuvent être de diagnostic difficile avec les hérédo-dégénérescences spino-cérébelleuses, en particulier la myélose funiculaire gastrogène.

A la période d'état, celle-ci associe le syndrome des fibres longues au syndrome pyramidal, donnant à la démarche un caractère ataxo-spasmodique, avec signe de BABINSKI et vivacité des réflexes ostéo-tendineux, sauf des achilléens qui sont souvent abolis. Le syndrome des fibres longues comporte des troubles subjectifs (dysesthésies) et des troubles objectifs (abolition de la pallesthésie).

Mais la myélose funiculaire se différencie des affections hérédo-dégénératives par son début beaucoup plus tardif et par l'association au syndrome neurologique d'un syndrome digestif et d'un syndrome hématologique. Les troubles digestifs comportent souvent des antécédents d'ulcus avec ou sans gastrectomie et une glossite. L'élément dominant est la gastrite atrophique, responsable de l'achylie gastrique. Le syndrome hématologique, quand il est présent, est celui de l'anémie pernicieuse de BIERMER, réalisant alors un syndrome neuro-anémique avec anémie hyperchrome, macrocytique, mégalo-cytique, mégalo-blastique et neutropénique.

- La sclérose en plaques ne pose guère de problème diagnostique dans sa forme avancée avec paraplégie spasmodique, tremblement intentionnel, voix scandée et nystagmus, d'autant que ce tableau a été précédé par de nombreuses poussées étalées sur plusieurs années. Par contre, chez un sujet jeune, à l'occasion d'une des premières poussées, le diagnostic est alors plus délicat. La symptomatologie de ces poussées varie d'un sujet à l'autre et chez un même malade. Généralement, ces signes indiquent une atteinte protubérantielle. Ce sont :

. Les signes d'atteinte de la voie cutané-musculaire de la sensibilité (ruban de REIL médian). Cela se traduit par des signes subjectifs à type de dysthésies et des troubles du schéma corporel. Il faut également inclure dans ce cadre la sensation de décharge électrique dans les extrémités provoquée par la brusque flexion de la tête. Les signes objectifs sont représentés par l'ataxie qui trouble la marche et entraîne une maladresse des membres supérieurs.

. Les signes d'atteinte de la voie pyramidale se bornent à ce stade à un signe de BABINSKI associé ou non à une vivacité des réflexes ostéo-tendineux.

. L'atteinte vestibulaire est fréquente. Qu'il s'accompagne ou non d'une grande crise vertigineuse avec vomissements, le syndrome vestibulaire est dysharmonieux et peut se borner au nystagmus et à l'hyperexcitabilité mise en évidence par les épreuves vestibulaires. D'autres nerfs peuvent également être atteints : le VI entraînant une diplopie et plus rarement le V et le VII.

A ces signes protubérantiels, s'associe souvent une névrite optique rétro-bulbaire.

L'évolution se fait par poussées entre lesquelles les récupérations sont plus ou moins complètes, aboutissant à des séquelles permanentes. Par ailleurs le liquide céphalo-rachidien, bien que souvent normal au début, se perturbe avec une déviation de la réaction du benjoin colloïdal et surtout des troubles de l'électrophorèse (augmentation des gamma globulines).

- Le diagnostic ne se pose guère dans les cas de compression médullaire sous-durale par tumeur juxta-médullaire énucléable, qu'il s'agisse d'un méningiome ou d'un neurinome.

L'installation régulièrement progressive d'une paraplégie spasmodique avec anesthésie superficielle à limite supérieure nette et syndrome manométrique, biologique et radiographique de blocage sous-arachnoïdien est caractéristique. Cependant, le tableau est

loin d'être toujours aussi évocateur. Parfois, le syndrome des fibres longues domine la scène clinique, comme dans certaines affections épidurales. Ailleurs, la cyphoscoliose est le tableau dominant, ou bien c'est une amyotrophie neurogène progressive, comme dans les tumeurs intra-médullaires, plus spécialement dans les tumeurs congénitales, telles que l'épendymome. La radiographie fait alors le diagnostic.

- Les tumeurs de la fosse postérieure sont essentiellement représentées par le neurinome de l'acoustique. Si la symptomatologie de début est essentiellement otologique, plus tard elle associe à la surdité, un syndrome vestibulaire et cérébelleux ainsi qu'une atteinte d'autres nerfs crâniens. Là aussi, le diagnostic sera porté par les examens complémentaires.

- Il en va de même pour les anomalies de charnière.

b) le caractère héréditaire ou familial est connu.

La notion d'affection hérédo-dégénérative s'impose alors. Tout le problème consiste à préciser si le cas observé entre dans un cadre connu. Deux diagnostics sont à envisager essentiellement : l'amyotrophie de CHARCOT - MARIE - TOOTH et l'atrophie olivo-ponto-cérébelleuse de DEJERINE - THOMAS.

- L'amyotrophie de CHARCOT - MARIE - TOOTH a été décrite en 1886. C'est une affection habituellement héréditaire et familiale, débutant dans le jeune âge, à localisation distale, d'évolution très lente et n'entraînant jamais d'impotence complète. L'amyotrophie débute le plus souvent aux membres inférieurs, touchant d'abord les extenseurs des orteils ou les péroniers, puis intéressant de façon symétrique les pieds et les jambes, réalisant "UNE ATROPHIE EN CHAUSSETTE". Elle remonte ensuite vers l'extrémité proximale du membre, donnant l'aspect d'une "ATROPHIE EN JARRETIERE". L'aspect grêle des jambes décrites sous le nom de "JAMBE DE COQ", la démarche en steppant sont très caractéristiques. L'attitude vicieuse des pieds est variable, réalisant des pieds creux avec orteils en griffe ou des pieds en varus ou même tardivement des pieds ballants.

Les membres supérieurs peuvent être atteints plus tardivement : mains plates avec ou sans griffe, atrophie "EN MANCHETTE" des avant-bras.

Des fasciculations s'observent, sauf si l'atrophie est trop importante.

Les réflexes ostéo-tendineux sont longtemps conservés.

La force musculaire segmentaire est diminuée mais il existe un contraste surprenant entre l'intensité de l'atrophie et la discrétion des troubles fonctionnels.

L'électromyogramme montre des tracés d'atrophie neurogène. L'atrophie épargne les muscles des racines, du tronc, du cou et de la face.

Les troubles pyramidaux, cérébelleux et sphinctériens font défaut.

Quelques troubles sensitifs peuvent s'observer.

Le diagnostic est souvent difficile, d'autant que l'amyotrophie est relativement fréquente au cours des dégénérescences spino-cérébelleuses, prenant même l'aspect de l'amyotrophie CHARCOT - MARIE - TOOTH (BENARD et COLL. 13; MAHOUDEAU et COLL. 101; KISSEL et BASSOT 88). D'autre part, à l'amyotrophie neurogène distale, s'associent parfois un pied creux, une cyphoscoliose, un syndrome pyramidal, un syndrome cérébelleux voire un nystagmus.

Les vérifications anatomiques montrent une dégénérescence des neurones moteurs et sensitifs périphériques, ainsi qu'une dégénérescence des cordons postérieurs, surtout du faisceau de GOLL, parfois aussi des faisceaux pyramidaux et cérébelleux.

L'amyotrophie de CHARCOT - MARIE - TOOTH se distingue de la névrite intersticielle hypertrophique de DEJERINE - SOTTAS par l'absence d'hypertrophie des troncs nerveux, l'absence d'ataxie et de cyphoscoliose.

- L'atrophie olivo-ponto-cérébelleuse de DEJERINE et THOMAS a un début tardif, après quarante ans, et n'a pas de caractère héréditaire et familial.

Le tableau clinique est dominé par un syndrome cérébelleux très pur et très complet touchant les membres inférieurs avant les membres supérieurs.

L'évolution est progressive en trois à sept ans et peut se compliquer de troubles sphinctériens, de rigidité et d'un état démentiel.

Cependant, certaines observations montrent que l'affection peut avoir un caractère héréditaire et familial et que des dégénérescences spinales, en particulier spino-cérébelleuses, peuvent être observées en plus des lésions olivo-ponto-cérébelleuses.

- Il faut également inclure dans ce chapitre du diagnostic différentiel le cas de la maladie de REFSUM.

En effet, les manifestations spino-cérébelleuses y sont importantes. Elles s'associent à une rétinite pigmentaire. A ces manifestations, peut s'adjoindre une amyotrophie périphérique. C'est à l'ensemble de ce tableau que revient le nom de maladie de REFSUM.

D. LE TRAITEMENT

LE TRAITEMENT.

Les hérédo-dégénérescences spino-cérébelleuses ne peuvent malheureusement bénéficier d'aucune thérapeutique spécifique actuellement. La prescription se bornera uniquement à des médications eutrophiques ainsi qu'à une vitaminothérapie, notamment du groupe B.

De plus, ces maladies posent un problème médico-social et il sera préférable, chaque fois que cela sera possible, de laisser le sujet au sein de sa famille et de lui trouver une occupation physique ou intellectuelle en rapport avec ses capacités. On associera une rééducation avec un kinésithérapeute, afin d'améliorer le pronostic fonctionnel et de retarder au maximum l'échéance des infirmités définitives.

Dans les formes encore frustres de l'adulte jeune, une psychothérapie sera nécessaire afin de faire prendre conscience au malade et à son entourage du risque de transmission possible de l'affection à la descendance.

E. CONCLUSION

C O N C L U S I O N .

Malgré le peu de connaissances nouvelles sur les hérédodégénérescences spino-cérébelleuses, il nous a paru intéressant, à la suite de nos quatre observations, de faire une mise au point récente sur ce sujet.

Ce qui fait l'unicité du groupe d'affections envisagées sous ce terme, c'est, en dehors de leur caractère héréditaire, l'atrophie dans la moelle, à des degrés divers, des voies cérébelleuses, sensitive et pyramidale.

La conception de la notion d'hérédodégénérescence spino-cérébelleuse groupant essentiellement quatre grandes entités est due à P. MOLLARET. (105). En fait, bien des essais de classification ont eu lieu depuis, notamment en France et dans les pays Anglo-Saxons. C'est ainsi que dans notre pays, sous l'influence de J. DEREUX (56) et de J. LAPRESLE (93), il ne semble plus justifié de considérer la dystasie aréflexique héréditaire de ROUSSY et LEVY comme un cadre nosologique spécial. De leur côté, les Anglo-Saxons sous l'influence de J.G. GREENFIELD (63) ont effectué une intégration des hérédodégénérescences spino-cérébelleuses et des atrophies et ont proposé une classification en trois points telle que nous l'avons retrouvée dans une publication de P. TROUILLAS et COLL. (136); c'est ainsi qu'ils ont regroupé sous le nom d'ataxies spinales, la paraplégie spastique héréditaire et la maladie de FRIEDREICH, dont ils ont distingué une forme pure et la forme de ROUSSY - LEVY ou de SYMONDS - SHAW. A ces ataxies spinales, ils ont joint l'ataxie spino-cérébelleuse type MENZEL ou dégénérescence spino-olivo-ponto-cérébelleuse et l'ataxie cérébelleuse ou hérédod-ataxie de HOLMES (cérébello-olivaire) ou atrophie cérébelleuse corticale tardive de Pierre MARIE, FOIX et ALAJOUANINE, éliminant par ce travail neuropathologique l'hérédod-ataxie de Pierre MARIE. Cette conception anglosaxonne sera reprise par les neuro-génétiiciens et notamment par R.T.C. PRATT (114).

De toutes façons, quelque que soit la classification adoptée, il existe une coupure entre le cadre clinique des hérédodégénérescences spino-cérébelleuses et le cadre anatomique des atrophies cérébelleuses.

Pour certains auteurs, l'atrophie olivo-ponto-cérébelleuse de DEJERINE - THOMAS et l'amyotrophie de CHARCOT - MARIE - TOOTH s'intègrent dans le groupe des dégénérescences spino-cérébelleuses, et ne sont donc pas à porter dans le diagnostic différentiel. Il en va de même pour la dyssynergie cérébelleuse myoclonique de Ramsay HUNT (82). Le début clinique se fait entre sept et trente ans et cette affection se caractérise par l'association d'une épilepsie de type grand mal, de myoclonies arythmiques et asynergiques et d'une dyssynergie cérébelleuse. Elle est liée à une atrophie primaire du système dentelé efférent du cervelet. Sa parenté avec les dégénérescences spino-cérébelleuses paraît très étroite puisque dans certaines observations, notamment celle de J.N. VALLAT (138), elle vient s'intégrer dans un tableau de dégénérescence spino-cérébelleuse familiale et que d'autre part, sur le plan anatomique, elle associe à une atteinte constante des noyaux dentelés et des pédoncules cérébelleux supérieurs, une dégénérescence des voies spino-cérébelleuses et des cordons postérieurs de la moelle. (LOUIS-BAR et L. VAN BOGAERT 97). Ainsi donc avec J. CHRISTOPHE et J. GRUNER (36), on peut dire que, si la maladie de Ramsay HUNT mérite d'être individualisée, elle doit être intégrée dans l'ensemble des maladies cérébelleuses dégénératives.

Des problèmes sont également posés par des variantes anatomopathologiques de la maladie de FRIEDREICH. C'est ainsi que la constatation de dégénérescence rétinienne au cours de cette affection pose le problème des liens entre les dégénérescences spino-cérébelleuses et les hérédodégénérescences rétiniennes, comme la rétinite pigmentaire, la maladie de STARGART. Il en va de même pour l'atrophie optique observée au cours des dégénérescences spino-cérébelleuses. Doit-elle être considérée comme une maladie de LEBER ou comme une atrophie optique héréditaire dont la transmission est liée au sexe ? Il est difficile de le dire bien que des signes neurologiques aient été décrits au cours de cette maladie.

Quoiqu'il en soit, le problème dominant de ces affections ne semble pas être celui d'une classification mais plutôt celui de la pathogénie dont pourraient découler les bases thérapeutiques. En effet, la pathogénie de ces affections est actuellement inconnue et, de ce fait, aucune thérapeutique spécifique n'est possible. Si l'hypothèse d'un médiateur inflammatoire ne peut encore être totalement repoussée, la connaissance, depuis les travaux de P.B. SAWIN et COLL. (123), d'une hérédo-ataxie du lapin par dégénérescence spino-ponto-cérébelleuse secondaire à un trouble du métabolisme au niveau de la biosynthèse du glycogène, ouvre une voie de recherche intéressante. Il a d'autre part été décrit récemment par B.T. WOODS et H.H. SCHAUMBURG (146) une affection unique correspondant à une dégénérescence combinée spino-cérébelleuse et extra-pyramidale, d'origine familiale, accessible à un traitement anticholinergique central et à la L. Dopa. Est-ce là la voie d'avenir pour la thérapeutique de ces affections ? Cela serait souhaitable car, malgré leur lente évolution, elles aboutissent de façon inexorable vers l'état grabataire avec également des risques de mort jeune à cause des fréquentes associations morbides qui existent.

B I B L I O G R A P H I E

B I B L I O G R A P H I E

1. ACHARD Ch., BERTRAND J. et ESCALIER A.

Hérédo ataxie cérébelleuse à type de paraplégie spasmodique.
Rev. Neurol 1932, 11, 345-360.

2. ALAJOUANINE T., et NICK J.

Paraplégie spasmodique familiale avec troubles cérébelleux
et paralysie verticale du regard. (présentation de deux
frères).

Rev. Neurol fév. 1954, 84, n° 2, 182-185.

3. ALAJOUANINE T., SCHERRER J., CONTAMIN F., MARTEAU R. et CALVET J.

A propos de l'association "dyssynergia cerebellaris myoclo-
nica" de R. HUNT et hérédo-dégénérescence spino-cérébelleuse
type FRIEDREICH; étude clinique et électromyographique de
un cas.

Rev. Neurol 1955, 93, 577-581.

4. ANDRE - VAN LEEUWEN M.

Sur deux cas familiaux de maladie de FRIEDREICH avec atrophie
optique précoce globale et grave; observation de dix années.
Rev. Neurol nov. 1949, 81, 941-956.

5. ANDRE - VAN LEEUWEN M. et COLL.

Hérédo-ataxies par dégénérescences spino-ponto-cérébelleuses.
Leurs manifestations rétiniennes, optiques et cochléaires.
Rev. Oto - Neuro - Opht. 1948, 20, 1, 230.

6. APPEL L., et VAN BOGAERT L.

Etudes sur la paraplégie spasmodique familiale. La famille Fev...; Formes très tardives. Contribution histopathologique. Acta Neurol Psychiat. bel mars 1952, 52, n° 3, 129-140.

7. BABINSKI, VINCENT et JARKOWSKI.

Des réflexes cutanés de défense dans la maladie de FRIEDREICH. Rev. Neurol 1912, I, 463.

8. BAMATTER F., FRANCESCHETTI A. et KLEIN D.

Aspects cliniques, ophtalmologiques et génétiques des abiotrophies neuro-rétiniennes en pédiatrie. 18e congrès de l'assoc. Pédiatres langue Franç. Genève, vol II I, 120. Karger (Bâle).

9. BECKER P.E.

Dominant erbliche zerebellare ataxie (Pierre MARIE) Human-genetikein Kurzes Handbuch in fünf - Bänden. Band V/I Georg - Thieme Verlag - Stuttgart p. 238, 1967.

10. BECKER P.E., SABUNCU N. HOPFF H.C.

Ataxie cérébelleuse à mode de transmission dominante. Z. Neurol Dtsh. (1971), n° I, 2, 116-39.

11. BELL J.M. et CARMICHAEL E.A.

Hérédo-ataxie et paraplégie spasmodique
In "Treasury of human Inheritance" 1934, 4 part, 3.

12. BEN AMOR M., NORTH P., COLLARD M., WACKENHEIM A., ROHMER F.

Hérédo-ataxie cérébelleuse de P. MARIE. A propos de trois observations familiales. Nouvelle Presse Méd. 1972, I, n° 3, 177-180.

- I3. BENARD R., GROSSIORD A., GRUNER J., HOPPELER A.

Sur une forme particulière de maladie familiale du système nerveux apparentée aux maladies de FRIEDREICH et de CHARCOT - MARIE; deux observations anatomo-cliniques.

Rev. Neurol, 1952, 86, 800-816.

- I4. BERNARD - WEIL E., ENDTZ J.L.

Sur un cas familial de dégénérescence avec eunuchoïdisme hypogonadotrophique. Considérations pathogéniques et méthodologiques.

Presse Méd. 1962, 70, 524-526.

- I5. BESCOND C.

Rétinopathie pigmentaire. Décollement de rétine et hérédodégénérescence spino-cérébelleuse.

Thèse Paris VII. (Bichat) 1973.

- I6. BRAGWAN SHAHANI.

Le réflexe naso-palpébral chez l'homme.

J. Neurol, neurmosug, psychiat. GB. (1970) n° 6, 792-800.

- I7. BICKERSTAFF E.R.

Paraplégie spastique héréditaire.

J. of Neuro, neurosurg. psychiat. mai 1950, 13, n° 2, 134-145.

- I8. BIELCHOWSKI M., BOUMAN L., SILLEVIS SMITH W.G.

Über ein ungewöhnliche form von zebellur heredo-ataxie.

J.L. psychiat. Neurol, 1934, 51, 1-15.

- I9. BIEMOND A.

Les dégénération spino-cérébelleuses.

Folia, Psychiat. Neurol. neurosurg, neelendica.

1951, 54-216.

20. BIGORGNE J., HALOT - BOYER P., HERMANN P.

Dégénérescence tapéto-rétinienne et hérédo-ataxie. (à propos d'une famille);

Bull. Soc. Ophtalm. FR, 1971, n° 3, 361-364.

21. BOEHM T.M., DICKERSON R.B., GLASSER S.P.

Sténose hypertrophique sous-orificielle de la chambre de chasse du ventricule gauche associé avec une ataxie de FRIEDREICH.

Amer. J. Méd. Sci, USA. 1970, 260, n° 5, 279-84.

22. BORISOVA, TERNOVA, LEBEDEV, JURKOV.

La cardiopathie dans une maladie de FRIEDREICH.

Kardiologie S. S. S. R. 1968, 8, n° 5, 143-5.

23. BOUDIN G., BARBIZET J., PEPIN B., WIART J.P.

Observation d'une hérédo-ataxie cérébelleuse de Pierre MARIE, associée à un syndrome dysmorphique et à un hypogonadisme.

Bull, Sec, Méd, Hôp. Paris 1960, 76, 908-912.

24. BOUDIN G. BARBIZET J. et LE HENAFF M.Y. (Mlle)

Hérédo-ataxie cérébelleuse avec amblyopie et paralysie de la verticalité du regard de la mère et de l'enfant.

Rev. Neurol, 1952, 87, 330-335.

25. BOUDOURESQUES J., TOGA M., KHALIL R., GOSSET A., VIGOUROUX R.A., PELLISSIER J.F.

Forme amyotrophique d'une dégénérescence spino-cérébelleuse. Etude anatomo-clinique et discussion nosologique.

Rev. Neurol, 1971, FR, 125, n° 1, 25-37.

26. BOYER S.H., CHISOLM, MAC KUSKICK.

Cardiac aspect of FRIEDREICH's ataxia.

Circulation vol XXV, mars 1962, 491-505.

27. BROWN J., MEYER A.

The morbid anatomy of a case of hereditary ataxy.
Brain, 1897, 20, 276-289.

28. BROWN J.

On hereditary ataxy with a serie of twenty-one cases.
Brain, 1892, 15, 250-282.

29. BRUSCA A., POLITI G., LAVERZARRO G., GANDOLFO S. (TURIN).

Les altérations ECG de la maladie de FRIEDREICH. A propos
de neuf observations.
La Presse Médicale, 3 Avril 1965, p. 963-964.

30. BULLO J.

Sobre la atafica olivo-ponto cerebelosa primitiva y la
variedad familiar.
Rev. Neurol, B. Aires, 1960, 18, 189-214 et 259-297.

31. CARTER H.R., SUKA VAJANA C.

Familial cerebello-olivary degeneration with late development
of rigidity and dementia.
Neurology, 1956, 6, 187-195.

32. CASTAIGNE P., CAMBIER J., CATHALA H.P. AUGUSTIN P.

Association chez plusieurs malades d'une même fatrie d'une
maladie de FRIEDREICH et d'un syndrome parkinsonien.
Rev. Neurol, 1961, 105, 452-454.

33. CHACOT J.

Syndrôme de MARINESCO - SJOGREN avec myopathie.
Confinia Neurol, Suisse (1969) paru en 1970, 31, n° 6,
349-351.

34. CHANDLER J.K. et BABIN J.

Hereditary cerebellar ataxia; Olivo-ponto-cerebellar type.
Neurology 1956, 187-195.

35. CHOTEAU P. TILLOY R. CONSTANTINIDES G., MILBLED G.

Deux cas de paralysie de la verticalité volontaire du regard dans une fratrie (enregistrements oculographiques).

Rev. Oto. Neuro. Ophtalmo. FR, (1971), 43, n° 6, 290-302.

36. CHRISTOPHE J. et GRUNER J.

La dyssynergie cérébelleuse myoclonique de R. HUNT; étude anatomique d'un cas.

Rev. Neurol, oct. 1956, 95, n° 4, 297-309.

37. CLAES C., JACOB K., MECHLER F.

Une étude comparative clinique et électrophysiologique de la maladie de CHARCOT - MARIE - TOOTH et de l'ataxie de FRIEDREICH.

Rev. Neurol, FR, (1970 paru 1971) 123, n° 4, 287-288.

38. COCHEME R., MORICE J., DELISLE J.P. GROSS J.C.

Hérédo-dégénérescence spino-cérébelleuse, troubles des mouvements conjugués des yeux et morbidité familiale associée. Etude de la famille De...

Ann. Méd. Pharm, Reims 1967, 4, (1), 27-33.

39. COSSA P., BERNARD - BADIER M., CAMUZARD M., TARTAR S., et TORNARI C.

Sur un syndrome polyradiculaire cordonal à caractère familial. Affection autonome ou forme spéciale d'hérédo-dégénérescence spino-cérébelleuse.

Etude anatomo-clinique.

Rev. Neurol, déc. 1957, 97, n° 6, 450-465.

40. CURRIER R.D. GLOVER G., JACKSON J.F., TIPTON A.C.

Ataxie spino-cérébelleuse : étude d'une grande famille. Information générale et étude génétique.

Neurology USA. 1972, 22, n° 10, 1040-1043.

41. DAVIES D.

Ataxie de FRIEDREICH et troubles psychiques.

J. of Neurol, neurosurg, psychiat. août 1949; 1e; n° 3,
246-250.

42. DEJERINE J., et THOMAS A.

L'atrophie olivo-ponto-cérébelleuse.

Nouv, Iconogr. Salpêtr, 1900, 13, 330-370.

43. DELAYEN J., LECAUFONNIER J.M., et WITCHITZ S.

Maladie de FRIEDREICH avec douleurs angineuses.

Coeur et méd. interne, tome IV, n° 3, juillet 1966, 407-409.

44. DENNY - BROWN D.

Neuropathie radiculaire sensorielle.

J. of neurol, neurosurg, psychiat. nov. 1951, 14, 237-252.

45. DE RECONDO J., GODLEWSKI S.

La maladie de FRIEDREICH.

Concours méd. (FR) 1972, 94, n° 47, 7909-7935.

46. DEREUX J.

Notes complémentaires sur la maladie de ROUSSY - LEVY
(dystasie aréflexique héréditaire).

Rev. Neurol, 1948, 80, n° 1, 32-35 et mars 1948, 80, n° 3,
205-207.

47. DEREUX J.

Les manifestations rétinienes, optiques et labyrinthiques
de la maladie de ROUSSY - LEVY. (dystasie aréflexique
héréditaire).

Rev. Oto, Neuro, Ophtalm. oct. 1948, 20, n° 7, 400-403.

48. DEROT M., et NOYER H.

Découverte d'une dystasie aréflexique héréditaire (syndrome de ROUSSY - LEVY) d'un malade hospitalisé pour glomérulonéphrite aigüe.

B.M. Sec, Méd, Hôp. Paris IO Juin 1960, 76, n° 21, 22, 819-823.

49. D'OELNITZ M., LESTRADE P., DAR COURT G., FANTIN J., CREISSON G. et BACHELIERE A.

Hérédo-dégénérescence spino-cérébelleuse et tapéto-rétinienne chez deux soeurs.

Lyon Méditerranée Méd. 1967, 3, (IO), 63-64.

50. DONATH A.

Etude génétique de la famille KU..., atteinte de paralysie spinale spastique familiale. Le mode de transmission de cette affection.

J. génét. hum. 1959, 8, 169-177.

51. DUREUX J.B., CORDIER J., ZIZA P. et TRIDON P.

Hérédo-ataxie, cataracte et oligophrénies.
(Syndrome de MARINESCO - SJOGREN).

Rev. Neurol, Juin 1958, n° 3, 474-478.

52. ELIAS G., GUERIN R., SPITAEELS S., FOURON J.C., DAVIGNON A.

Sténose musculaire sous aortique et ataxie de FRIEDREICH.
Un. Méd. Canada (1972), IOI, n° 3, 474-478.

53. EUZIERE J., LAFON R., MERCADIER, CAZABAN R. et BARJON P.

Hérédo-ataxie cérébelleuse et paralysie familiale de la verticalité du regard.

Rev. Neurol, 1952, 87, 323-329.

54. FONTAN M., WAROT P. et MARTEL D. (Mlle);

Maladie de CHARCOT - MARIE - TOOTH ayant débuté sous l'aspect d'une maladie de FRIEDREICH.

Lille Méd, nov 1959, 4, n° II, 722-723.

55. FRANCESCHETTI A. et KLEIN D.

Les manifestations tapéto-rétiniennes et leur importance clinique et génétique dans les hérédos-ataxies (rapport présenté au XIVe congrès sec. ono. Toulouse, 14, 16, 5, 1948. Rev. ONO, 1948, 20, 109-116.

56. FRIEDBERG CH. K.

Ataxie de FRIEDREICH.
Maladies du Coeur. Tome II p. 1142.

57. FRIEDREICH N.

Über degenerative atrophie der spinalum Hinterstañge.
Virchows Arch, Vol 27, 1863, p. 1-26.

58. FRIEDREICH N.

Über ataxie mit besonderer Berücksichtigung der hereditarën Formen
Virchows Arch Path. Anat, 1887, 70, 140-152.

59. FROMENT J., BONNET P. et COLRAT A.

Hérédos-ataxie avec dégénérescence tapéto-rétinienne.
J. Méd. Lyon 1937, 18, 153.

60. GACH JV., ANDIANGE M., FRANCK G.

Cardiomyopathie obstructrice et ataxie de FRIEDREICH.
Présentation d'un cas et revue de la bibliographie.
Amer J. Cardiol, USA 1971, 27, n° 4, 436-441.

61. GAMBI D., POPPI M.

Su di un caso di ataxia cerebellare tardiva, associata a paralisi verticale
Dello sguardo.
G. Psych. Neuropath 1964, 92, 649-655.

62. GERMAIN P., REMY G., DEVILLE J., GIRARD P.
A propos de deux cas d'hérédo-dégénérescences spino-cérébelleuses.
Un cas d'hérédo-ataxie de Pierre MARIE. Un cas de paraplégie spasmodique de STRUMPELL - LORRAIN.
Ann. Méd Reims 1969, 6, (4), 297-302.
63. GREENFIELD J.G.
Les dégénérescences cérébello-spinales.
Blackwell. édit, Oxford (Angleterre) 1954.
64. GROSSIORD A. et GODLEWSKI S.
Un nouveau cas d'hérédo-ataxie avec syndrome de PARINAUD.
Rev. Neurol 1946, 78, 57-58.
65. GUILLAIN G., MOLLARET P. et BERTRAND I.
Les lésions sus-médullaires dans la maladie de FRIEDREICH.
C.R. Soc. Biol. 1932, III, 965.
66. GUILLAIN G., BERTRAND I. et GODET - GUILLAIN J. (Mme)
Indépendance nosographique de l'hérédo-ataxie cérébelleuse et de l'atrophie olivo-ponto-cérébelleuse.
Bull. Acad. Méd, 3 fév. 1942, 126, n° 5, 6, 95-97.
67. GUILLAIN G., et GROSSIORD A.
Une maladie familiale montrant la transition entre la maladie de FRIEDREICH, dégénérative spino-cérébelleuse.
Bull Acad. Méd. 9 nov. 1943, 127, n° 33-34, 568-575.
68. GRYNBERG J.G.
L'atteinte cardiaque dans la maladie de FRIEDREICH.
thèse Méd. Paris 1963.

69. HALL B., NOAD K.B., LATHAM O.

Familial cortical cerebellar atrophy a contribution to the study of hérédo-familial cerebellar disease in Australia.
Méd. J. Austral. 1945, I, 101-108.

70. HALLERWORDEN J.

L'hérédo-ataxie

In Bumke O et Foerster O. "traité de neurologie".
Springer, édit. Berlin, 1936, I6, 657-697.

71. HARIGA J.

Hérédo-ataxie de type spastique avec ophtalmoplégie chronique progressive.

J. Génit. Hum, 1959, 8, 67-71.

72. HASSIN G.B.

Marie's Ataxia (olivo-ponto-cerebellar atrophy).
Arch. Neurol. psychiat. 1937, 37, 1371-1382.

73. HAVENER W.H.

Cerebellar - macular abiotrophy.

A.H.A. Arch Optalm, 1951, 45, 40-43.

74. HECHT A. RUSKIN H.

Seminiferous tubule dysgenesis (klinefelter's syndrom) associated with familial cerebellar ataxia.

J. Clinic - Endocr, 1960, 20, 1184-1190.

75. HECK A.F.

Heart disease in FRIEDREICH's ataxia.
Neurology 1963, p. 587-600.

76. HEWER R.L.

The Heart in FRIEDREICH's ataxia.

J. Neurol - neurosurg, psychiat. 31, 226, 31 JUIN 1968.

78. HOLMES G.

A form of familial degeneration of the cerebellum.
Brain 1907, 30, 466-489

79. HOLMES G.

An attempt to classify cerebellar disease with a note on
MARIE's hereditary cerebellar ataxia.
Brain 1907, 30, 545-567.

80. HOPF H.C., DUENSING F., LOWITZSCH K., KRONKE R.

Ataxie cérébelleuse héréditaire avec amyotrophie spinale.
Z. Neurol Dtsch. (1971), 199, n° 4, 344-352.

81. HOPF H.C., VOLLES E.

L'ataxie spino-cérébelleuse avec myatrophie neurale.
Neuropädiatrie, Dtsch. (1971), 3, n° 1, 97-105.

82. HUNT J.R.

Dyssynergia cerebellaris myoclonica.
Brain 1921, 44, 490.

83. INDEMNI M., AMMANN F.

Hérédo-dégénérescence spino-cérébelleuse (HDSC) associée
au syndrome de Klinefelter.
J. Génét. Hum, 1961, 10, 297-325.

84. ISHINO H., SATO M., TERAOKA A., HAYAHARA T., OTSUKI S., HOAKIT.

Ataxie spastique héréditaire : présentations de quatre
générations d'une famille.
Folia psychiat. Neurol, Japon, 1971, 25, n° 4, 269-281.

85. IVEMARK B. and THOREN.

The pathologie of the Heart in the FRIEDREICH's ataxia.
Acta médica Scandinavia VOL 173, Fas. 2, 1964, 227-236.

86. JAMBEL R.S., OKASAKI H., BERNSTEIN H.

Ophtalmoplégie, rétinopathie et hérédo-ataxie.
Arch. Ophtalm. 1961, 66, n° 2, 247-260.

87. KIPFER M.

Les éléments du diagnostic des maladies hérédo-familiales
du système nerveux et des muscles.
La clinique, 1965, 60, n° 605, 171-175.

88. KISSEL P. et BASSOT J.

Forme amyotrophique de la maladie de FRIEDREICH; existe-t'il
des formes intermédiaires entre la maladie de FRIEDREICH
et la maladie de CHARCOT ?
Rev. Neurol, Nancy, juin 1950, 75, 255-262.

89. KISSEL P., ARNOULD G., HARTEMAN P., DUREUX J., et DEBRY G.

L'électro-encéphalogramme dans la maladie de FRIEDREICH.
Rev. Neurol, nov. 1955, 93, n° 5, 761-764.

90. KRONGRAD E., JOOS H.A.

Ataxie de FRIEDREICH chez l'enfant. A propos d'un cas avec
infarctus du myocarde éventuel, thromboembolies cérébrales
et élévation permanente de la LDH cardiaque.
Chest., USA, 1972, 61, n° 7, 644-648.

91. KULLAWIK H.

Le diagnostic différentiel des syndrômes cérébelleux ataxi-
ques dégénératifs.
Psychiat. Neurol Méd. Psychol, Dtsch. 1971, 23, n° 11,
617-628.

92. KULLAWIK H., ROITZSCH E., BARZ H.

Syndrôme d'atrophie olivo-ponto-cérébelleuse de DEJERINE-
THOMAS
Psychiat. Neurol. Méd. Psychol. Dtsch. 1972, 24, n° 3,
119-127.

93. LAPRESLE J.

Contribution à l'étude de la dystasie aréflexique héréditaire; état actuel de 4 des 7 cas principaux de ROUSSY et Mlle LEVY trente ans après la première publication de ces auteurs.

Sem. Hôp. Paris, 26-30 juillet 1956, 32, n° 44-45, 2473-2482.

94. LAXENAIRE M., et DUC M.

Les hérédo-dégénérescences spino-cérébelleuses et leurs associations

Médocorama 1967, 45, 32 p.

95. LELONG M., BERTRAND I., et LEREBoullet J.

Affection dégénérative systématisée des protoneurones moteurs et sensitivo-sensoriels.

Rev. Neurol. 1941, 73, 243-245.

96. LOPEZ SANCHEZ A., BENITEZ RIVERO A.

La cardiopathie de la maladie de FRIEDREICH (revue).

Rev. esp. Cardiol, 1972, 25, n° 2, 167-174.

97. Louis-BAR D., et VAN BOGAERT L.

Sur la dyssynergie cérébelleuse myoclonique.

M Schr. Psychiat. Neurol, 1947, 113, 215-247.

98. LUMBROSO B.D.R.

Contribution à l'étude des troubles des mouvements conjugués des yeux dans les hérédo-dégénérescences spino-cérébelleuses.
Thèse de Méd. Paris 1958.

99. MAC LEOD J.G.

Etudes électro-physiologiques et biopsiques du nerf saphène externe au cours de l'ataxie de FRIEDREICH et la maladie de CHARCOT - MARIE.

Proc. Austral, Ass. Neurologists, 1970, 7, 89-95.

100. MAC LEOD J.G.

Electrophysiologie et anatomopathologie des nerfs périphériques dans l'ataxie de FRIEDREICH.

J. Neurol. Sci. Netherl, 1971, 12, n° 3, 333-349.

101. MAHOUDEAU D., DAUM S., et LEMPERIERE (Mlle).

Un cas de maladie de FRIEDREICH avec amyotrophie du type CHARCOT - MARIE; étude clinique.

Rev. Neurol, oct, 1950, 83, 281-284.

102. MANIGAUD G.

Maladie de FRIEDREICH.

Cahier du Collège de Médecine, 1966, 7, 753-760.

103. MENZEL P.

Beitrag zur kenntreiss der heditarën ataxie und kleinnhira-trophie.

Arch. Psychiat, Nerven. Kr, 1891, 22, 160-190.

104. MEYER D.W., HOPF H.C.

Observations sur la forme adulte de paraplégie spasmodique récessive.

Z. Neurol, Dtsch, 1971, 199, n° 3, 256-258.

105. MOLLARET P.

La maladie de FRIEDREICH.

Thèse, Paris, 1929.

106. NAYRAC P., GRAUX P., FRANCOIS P., et RABACHE R.

Maladie de FRIEDREICH avec atrophie optique et imbécillité touchant de façon élective les garçons d'une fratrie.

Rev. Neurol, oct. 1957, 97, n° 4, 295-307.

107. PAPP Z., GARDÓ S., WALAWSKA J., KAPPETER I.

Ataxie spino-cérébelleuse avec aménorrhée primaire, oligo-phrénie et cataracte congénitale dominante.

Wien Klin. Wschr. Osterr., 1971, 83, n° 24, 436-9.

IO8. PERLOFF J.K.

Cardiomyopathie associée aux maladies neuromyopathiques
hérédo-familiales.

Mod. Concepts. Cardiovascular. Dis. USA, 1971, 40, n° 5,
23-6.

IO9. PESCE G. (Mlle).

Hérédo-dégénérescence spino-cérébelleuse (étude cytogéné-
tique).

Thèse Méd. Reims 1971.

II0. PHILIPPON J.

Complications cardiaques de la maladie de FRIEDREICH.

Thèse Méd. Lyon 1943.

II1. PINARD BERTELETTO J.P.

Contribution à l'étude de la maladie de FRIEDREICH (à propos
d'un cas avec atteinte cardiaque chez un enfant de neuf ans).

Thèse Doct. Méd. Lyon 1970, 52 p.

II2. PITON J. et TIFFENEAU R.

Maladie familiale de type de l'hérédo-ataxie.

Rev. Neurol. 1939-1940, 72, 774-777.

II3. PODOLSKY S., SHEREMATA W.A.

Diabète sucré insulino-dépendant et ataxie de FRIEDREICH
chez des enfants de mêmes parents.

Metabolism, USA, 1970, 19, n° 8, 555-61.

II4. PRATT R.T.C.

The genetics of neurological disorders.

Oxford University Press. London, 1967.

II5. RADERMACKER J. et LIESSENS P.

Une hypogénésie cérébelleuse dans une souche d'amyotrophie
de WERDNIG - HOFFMANN.

Acta Neurolog. psychiat. belg. 1954, 54, 128-142.

II6. REFSUM S.

L'hérédo-ataxie, une maladie familiale non encore décrite.
Brundt. Traum. édit., Oslo 1946

II7. ROHMER F., WACKENHEIM A., et GEISSMANN P.

Contribution à l'étude électroencéphalographique des syndrômes dégénératifs.
C.R. du Congrès de Psychiatrie et de Neurologie, Strasbourg,
21-26 Juillet 1958.

II8. ROSS A.T.

Singulière combinaison de maladie de FRIEDREICH et d'amyotrophie CHARCOT - MARIE - TOOTH chez deux frères.
J. Nerv. Ment. Div., juin 1942, 95, n° 6, 680-686.

II9. RUSCHHAUPT D.G., THILENIUS O.G., CASSELS D.E.

Ataxie de FRIEDREICH associée à une sténose aortique sous-valvulaire hypertrophique idiopathique.
Amer. Heart Journ., USA, 1972, 84, n° 1, 95-102.

II0. RUSSELL D.S.

Myocardite dans la maladie de FRIEDREICH.
J. Path. Bact., oct. 1946, 58, 739-748.

II1. SALVADOR M., RUMEAU M., DELSOL S., COUDERC J.J., MARCO J.,
DARDENNE P.

Cardiomyopathie obstructive évoluant dans le cadre d'une maladie de FRIEDREICH. Commentaires nosologiques.
Coeur, Fr., 1972, 3, n° 5, 531-539.

II2. SARSFIELD J.K.

Syndrôme d'ataxie-cérébelleuse congénitale, aniridie et retard mental.
Develop. Méd. Child Neurolog., G.B., 1971, 13, n° 4, 508-511.

- I23. SAWIN P.B., ANDERS M.V., JOHNSON R.B.
"Ataxia" a hereditary nervous disorder of the rabbit.
Proc. Nat. Acad. Sci., 1942, 28, 123-127.
- I24. SCHWARTZ G.A.
Paraplégie spasmodique héréditaire (familiale).
Arch. of Neurol. Psychiat., nov. 1952, 68, n° 5, 655-682.
- I25. SHOKEIR M.H.K.
X - linked cérébellar ataxia.
Clin. Genet., 1970, 1, 225-231.
- I26. SJOGREN T.
Etudes cliniques et biologiques sur l'hérédo-ataxie.
Acta. psychiat. neurol., Scand., 1943, suppl. 27, 1-200.
- I27. SOULIE P., TRICOT R. et AZERARD N.
Les manifestations cardiaques de la maladie de FRIEDREICH.
Bull. Méd., 1er déc. 1953, n° 23, 527-535.
- I28. SOULIE P., VERNANT P., COLONNA D., GRYNBERG J.G.
Aspects cardiaques de la maladie de FRIEDREICH.
Coeur et Médecine Interne, Tome IV, n° 3, juil. 1965, 311-319
- I29. STADLIN W. et VAN BOGAERT L.
Altérations chorio-rétiniennes chez deux soeurs atteintes
d'hérédo-ataxie de type FRIEDREICH.
Acta Neurol. psychiat. belg., sept. 1949, 49, n° 9, 705-730
- I30. STANESCU B., WAWERNIA E.
L'électro-rétino-encéphalographie dans les dégénérescences
spino-cérébelleuses.
Arch. Ophtalm. Fr., 1973, 33, n° 1, 43-46.
- I31. STRUMPELL A.
Ueber eine bestimmte Form der primatën kombinierten Systeme-
merkrankung der Rücken-marks.
Arch. psychiat. Nervenkr. 1886, 17, 217-238.

I32. SWITALSKI.

Sur l'anatomie pathologique de l'hérédo-ataxie cérébelleuse.
Nouv. Iconogr. Salpêr. 1901, 14, 373-380.

I33. THIEBAUT F. et GRUNER J.E.

Hérédo-dégénérescence spino-cérébelleuse.
encyclopédie Médico-Chirurgicale. Neurologie. 1082 A10 et
A30. 1961.

I34. TILBERY C.P., ALTIMARI D.C., GAGLIARDI-FERREIRA L.C. et
ALONSONIETO J.L.

Association dans une famille de maladie de CHARCOT - MARIE -
TOOTH et de FRIEDREICH.
Arq. Neuro-psiquiat. Bras., 1972, 30,n° 2, 158-165.

I35. TMSILINE M.

Le coeur dans les hérédo-dégénérescences spino-cérébelleuses
(maladie de FRIEDREICH). A propos de sept cas.
Thèse Méd. Grenoble 1971.

I36. TROUILLAS P., ROBERT J.M. et AIMARD G.

Le cadre de l'hérédo-ataxie de Pierre MARIE doit-il être
conservé ?
Lyon Méd., 1972, 227, 11, 1115-1116.

I37. UHRY F. et DUIZEND M.

L'association du diabète sucré et de la maladie de FRIEDREICH
Rev. Méd. Franç., nov. 1956, 37, 579-582.

I38. VALLAT J.N.

Etude clinique et électroencéphalographique d'un cas de
dyssynergie cérébelleuse myoclonique associée à une maladie
de FRIEDREICH.
Rev. Neurol. janv. 1957, 96, n° 1, 75-81.

I39. VAN BOGAERT L.

Les hérédodégénérescences spino-cérébelleuses.

Acta Neurol. psychiat. belg., oct. 1951, 51, n° 10, 621-647.

I40. VAN BOGAERT L.

La famille VAN L..., forme classique pure avec atrophie optique massive chez certains de ses membres. Considérations génétiques sur la paraplégie spasmodique familiale en général.

Acta Neurolog. psychiat. belg., dec. 1952, 52, n° 12, 795-807.

I41. VASILESCU C.

Etude de la vitesse de conduction dans les fibres motrices des nerfs périphériques dans la sclérose latérale amyotrophique et la maladie de FRIEDREICH.

Rev. Roumaine Neurol., 1971, 8, n° 5, 355-360.

I42. VERIN P. YACCOUBI M.

Acuité visuelle dynamique et reconnaissance des porteurs de gènes pathologiques.

Bull. Soc. Ophtalm., Fr., 1970 paru 1971, 70, n° 12, 1248. 1249-1253.

I43. VUIA O.

Acropathie ulcéro-mutilante, neuropathie sensitive héréditaire et signes d'hérédodéatxie de FRIEDREICH chez deux frères.

Humangenetik, Dtsch, 1971, 12, n° 1, 81-2.

I44. WAGGONER R.W., LOWENBERG K., SPEICHER K.G.

Hereditary cerebellar ataxia.

Arch. Neurol. Psychiat. (Chicago), 1938; 39, 570-586.

I45. WOOD WORTH J.A., BEEKETT R.S., NETSKY M.G.

A composite of hereditary ataxia. A familial disorder with features of olivo-ponto-cerebellar atrophy, LEBER's optic atrophy, and FRIEDREICH's Ataxia.

Arch. intern. Méd., 1959, 104, 594-606.

I46. WOODS B.T., SCHAUMBURG H.H.

Dégénérescence du locus niger et spinodentelée associée à une ophtalmoplégie nucléaire. Une entité clinico-pathologique unique et offrant partiellement prise à la thérapeutique.

J. Neurol. Sci. Nétherl., 1972, 17, n° 2, 147-166.

I47. WRIGHTON R.J.

FRIEDREICH's ataxia with cardiovascular complications.

The Britisch Journal of clinical Prattice. sept. 1965, Vol. 19, n° 5, 529-531.

I48. ZULCH K.J.

Localisation anatomique de l'atrophie du cortex cérébelleux.

Deutsche Zschr. Nervenn., 1948, 159-501.

